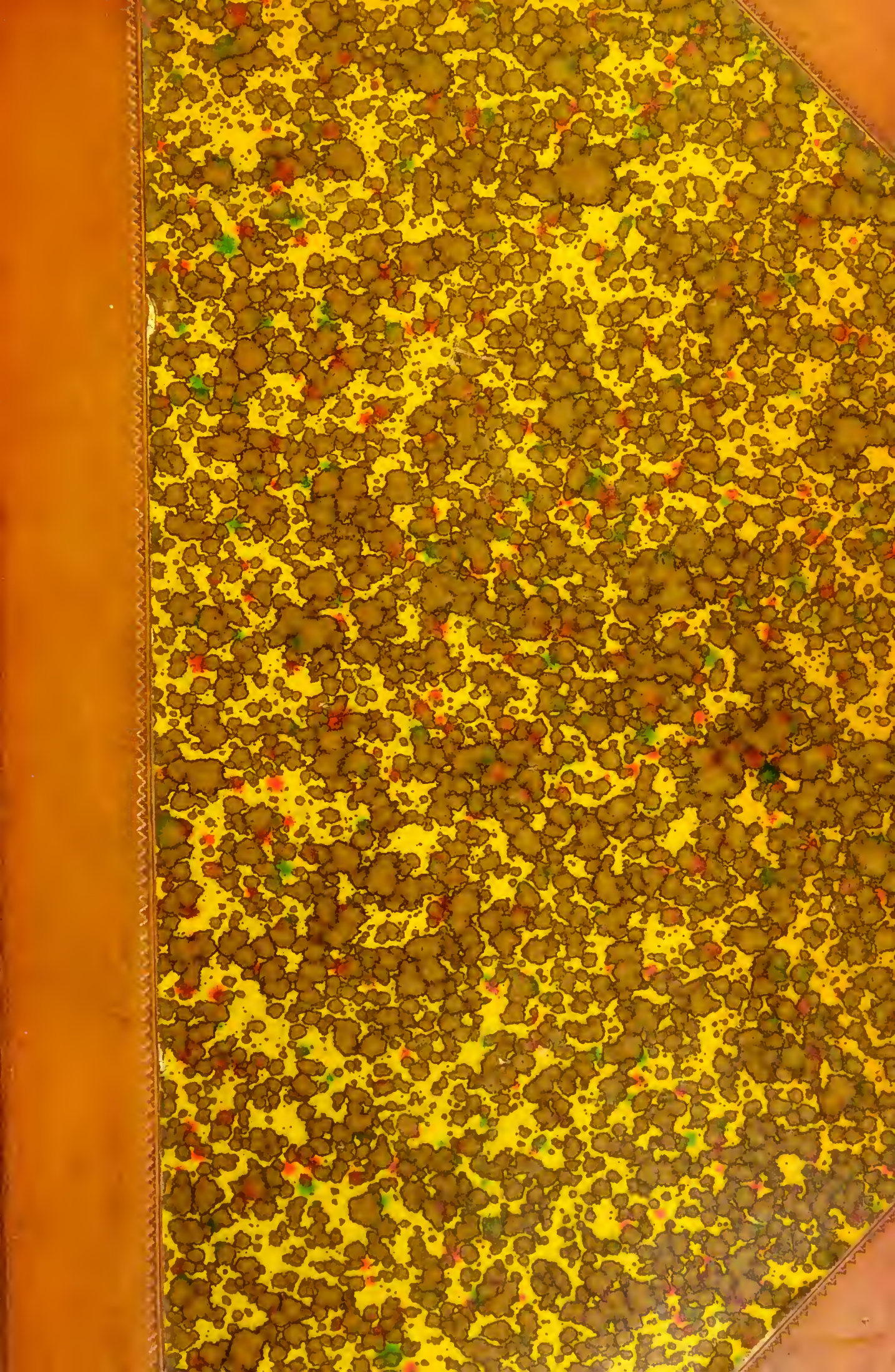


* F a. 3. 27

R36159

Klinische

Pathologie des Blutes

nebst einer

Methodik der Blutuntersuchungen

und

spezieller Pathologie und Therapie der Blutkrankheiten.

ROYAL COLLEGE OF PHYSICIANS LIBRARY.

Von

Dr. Ernst Grawitz,

Professor an der Universität zu Berlin,
Dirigierender Arzt der inneren Abteilung des städtischen Krankenhauses Charlottenburg-Westend.

Mit 32 Figuren im Text, 6 Tafeln in Farbendruck
und einer Tafel mit Mikrophotogrammen.

Dritte vollständig neu bearbeitete und vermehrte Auflage.

Leipzig 1906.
Verlag von Georg Thieme.

Vorrede zur ersten Auflage.

Das vorliegende Werk soll eine gedrängte Übersicht über den derzeitigen Stand unserer Kenntnisse von den Veränderungen des Blutes in den verschiedenen Krankheitszuständen geben, da die große Zahl der an den verschiedensten Stellen deponierten Veröffentlichungen auf dem Gebiete der klinischen Hämatologie für den Fernerstehenden die Orientierung über dieses wichtige Gebiet nachgerade zu einer recht schwierigen macht.

Das Buch verdankt seine Entstehung einer bereits vor längerer Zeit von meinem hochverehrten Lehrer, Herrn Geheimrat Gerhardt, erhaltenen Anregung, die hämatologischen Beobachtungen, welche sich im Laufe der Jahre an dem reichen Krankenbestande der Klinik gewinnen ließen, in zusammenfassender Weise zu bearbeiten; es ist aus eigenen Erfahrungen am Krankenbette entstanden und berücksichtigt demgemäß in erster Linie den klinischen Standpunkt.

Die gerade in letzter Zeit zahlreich veröffentlichten Ergebnisse physiologischer und experimenteller Blutuntersuchungen sind, soweit sie für die menschliche Pathologie zu verwerten sind, naturgemäß berücksichtigt worden, dagegen ist von einer eingehenden Besprechung der Technik einzelner Untersuchungsmethoden Abstand genommen, da dieselben neuerdings in allen Lehrbüchern und Kompendien der klinischen Diagnostik ausführlich beschrieben sind.

Der hier behandelte Stoff bringt es mit sich, daß kaum in einem Kapitel über abgeschlossene Tatsachen berichtet werden kann; die Lehre vom Blute befindet sich vielmehr, trotz der fast überreichen Literatur, in bezug auf viele anatomische und klinische Fragen noch im Entwicklungsstadium, und ich habe mich daher bemüht, die verschiedenen Ansichten in den einzelnen Kapiteln objektiv zur Darstellung zu bringen.

Während der schon vor längerer Zeit begonnenen Niederschrift haben mir gerade die Lücken und Unsicherheiten in der Hämatologie

mancher Krankheitszustände Veranlassung gegeben, durch eigene Untersuchungen, die in einer Reihe von Publikationen an verschiedenen Stellen deponiert sind, die Ausfüllung dieser Lücken zu versuchen, und sollte auch auf andere die hier gegebene Übersicht mit den vielen, noch zu lösenden Problemen eine ähnliche Anregung ausüben, so wäre der Zweck dieses Buches erfüllt.

Berlin, April 1896.

Der Verfasser.

Vorrede zur dritten Auflage.

Getreu der ursprünglichen Idee, ist auch bei der Bearbeitung dieser neuen Auflage die klinische Auffassung der Probleme, welche das Studium des Blutes in so reichem Maße darbietet, für mich maßgebend gewesen.

So reich auch die Ausbeute auf dem Gebiete der histologischen Forschungen über die zelligen Elemente des Blutes und der blutbildenden Organe gerade in den letzten Jahren gewesen ist, so kann ich doch nicht zugeben, daß die klinische Pathologie des Blutes nichts weiter ist, als eine gewissermaßen ins Praktische übertragene Histologie der Blutzellen und ihrer Matrices, wie dies neuerdings in den Werken verschiedener Autoren mehr oder minder klar zum Ausdrucke kommt.

Ich bin im Gegensatz zu dieser Auffassung der Ansicht, daß eine zu einseitige Betonung des anatomischen Standpunktes die klinische Blutlehre in gewissen Phasen ihrer Entwicklung eher geschädigt hat, da man die klinische Auffassung gewisser Krankheitsbilder allzusehr von der Deutung einzelner histologischer Befunde im Blute abhängig gemacht hat. Bei den außerordentlichen Schwankungen nun, welche viele histologische Befunde an den Blutzellen im Laufe kurzer Zeiten in ihrer Deutung erfahren haben, ist es nicht verwunderlich, wenn Systematisierungen der Blutbefunde nach anatomischen Prinzipien sich fast ausnahmslos für die Klinik als unbrauchbar erwiesen haben, und wie könnte man hoffen, zu einer Abgeschlossenheit der histologischen Grundlagen in der Blutlehre zu gelangen, wenn wir in jedem Jahre neue Bereicherungen unseres Wissens über die wichtigsten Fragen der Herkunft der Blutzellen erfahren, und wenn wir neuerdings an den unendlich verfeinerten mikrophotographischen Aufnahmen lebensfrischer Blutzellen ganz neue Differenzierungen in gewissen farblosen Zellen kennen lernen, welche alle Schemata der rein histologischen Einteilungen über den Haufen werfen.

Seit langem vertrete ich den Standpunkt, daß nur durch eine allseitige klinische Auffassung und Bearbeitung die Probleme der schweren

Blutkrankheiten zu lösen sind, und auch auf dem Gebiete der speziellen Lehre von den Blutzellen muß die einseitige histologische Betrachtungsweise dem Studium der funktionellen Bedeutung dieser Zellen weichen, wie ich bereits auf dem Naturforscherkongreß in Breslau ausführlich betont habe. Ich hoffe, speziell hierfür in dieser Auflage manche Anregung gebracht zu haben.

Der Umstand, daß schon wenige Jahre nach dem Erscheinen der letzten Auflage diese neue Bearbeitung nötig geworden ist, zeigt mir, daß die Prinzipien, welche sich hier vertreten finden, weitere Anerkennung gefunden haben. Andererseits zeigt die Vermehrung des Umfanges dieser Auflage um fast ein Drittel die gewaltige Arbeit, welche neuerdings auf dem Gebiete der Blutlehre geleistet wird. Daß es mir unter diesen Umständen nicht möglich gewesen ist, jede Einzelarbeit in der Literatur namentlich anzuführen, ist wohl selbstverständlich, wenn das Buch nicht durch zu große Breite leiden soll. Im übrigen dürfte jeder Leser in den umfangreichen Literaturangaben alle wichtigen Hinweise ausreichend angegeben finden.

Mit aufrichtigem Bedauern beklage ich den vor kurzem erfolgten Hingang des Verlegers der beiden ersten Auflagen, Herrn Henry, Chef der Firma Otto Enslin, welchem ich für die ausgezeichnete Austattung dieser Auflagen zu vielem Danke verpflichtet war.

In nicht minder liberaler Weise hat Herr Georg Thieme die Herausgabe dieser Auflage übernommen und für die Herstellung zahlreicher neuer farbiger Abbildungen Sorge getragen, für deren lebenswahre künstlerische Herstellung in bewährter Weise Herr Kunstmaler O. Haase tätig gewesen ist. Ich hoffe, daß gerade diese Tafeln, zumal auf dem Gebiete der Leukocytenlehre, viel zur Verständigung über gewisse viel diskutierte Fragen beitragen werden.

Charlottenburg, Mai 1906.

E. Grawitz.

Inhaltsübersicht.

I. Teil.

Seite

Die Methoden der Blutuntersuchungen. 1—65

I. Kapitel.

Die Zwecke klinischer Blutuntersuchungen und ihre Bedeutung für die allgemeine Pathologie. 3

II. Kapitel.

Die Entnahme des Blutes. Die Untersuchungsmethoden für histologische und bakteriologische Zwecke. 8

A. Die Entnahme des Blutes 8
1. Die Entnahme kleiner Blutströpfchen 8
2. Die Entnahme größerer Mengen 8
3. Apparate zum Auffangen des Blutes 11
B. Die histologischen Untersuchungsmethoden 12
1. Die histologische Untersuchung von frischen Präparaten 12
2. Die histologische Untersuchung von Trockenpräparaten 14
3. Fixation derselben 14
4. Die Blutfärbungen. Allgemeines. Technik 16
Die Farbstoffe 17
Vitale Färbungen 18
Färbungen fixierter Präparate 19
a) Isolierte Färbungen mit basischen Farbstoffen 19
b) Isolierte Färbungen mit sauren Farbstoffen 20
c) Kombinierte Färbungen 20
5. Feinere histologische Untersuchungen 21
C. Untersuchungen auf Mikroorganismen 27
1. Blutentnahme 27
2. Überimpfung des Blutes 28
3. Bakteriologische Untersuchungen des Leichenblutes 29
4. Nachweis von Malariaparasiten 29

III. Kapitel.

Seite

Die physikalisch-chemischen Untersuchungsmethoden. 31

1. Die Blutkörperchenzählungen 31
2. Die Bestimmung des spez. Gewichtes des Blutes 36
3. Die Bestimmung des Trockenrückstandes 38
4. Stickstoffbestimmungen 38
5. Hämoglobinometrie 39
6. Untersuchungen des Blutserum 44
7. Volumen der roten Blutkörperchen und des Serum 47
8. Bestimmung der Gerinnungszeit 51
9. Bestimmung der Viskosität (inneren Reibung) des Blutes 53
10. Spektroskopische Untersuchungen 55
11. Widerstandsfähigkeit der roten Blutkörperchen und der osmotische Druck der Blutflüssigkeit 57
12. Alkaleszenzbestimmungen 61
13. Jodreaktion im Blute 64
14. Fett im Blute 65

II. Teil.

Allgemeine Vorbemerkungen zur Physiologie des Blutes. 67—211

IV. Kapitel.

Physiologische Veränderungen der Blutmischung. 69

1. Nach dem Lebensalter 71
2. Nach dem Geschlecht 72
3. Zu gewissen Tageszeiten 73
4. Individuelle Unterschiede 74
5. Die Gesamtmenge des Blutes 75

V. Kapitel.

Änderungen der Blutmischung durch chemisch-physikalische Einflüsse. 77

VI. Kapitel.

Änderungen der Blutmischung durch vasomotorische Einflüsse. 85

VII. Kapitel.

Seite

Die Bildung der roten Blutzellen. 94

Organe der Blutbildung 94
Blutbildung beim Embryo 96
Das Knochenmark 97
Regressive Veränderungen des Markes 99
Die Tätigkeit des Markgewebes 100
Die hämoglobinhaltigen Markzellen 101
Die Entkernung der Erythroblasten 106
Sonstige Ansichten über Blutbildung 108

VIII. Kapitel.

Die roten Zellen des menschlichen Blutes. 109

Bau der roten Zellen 110
Pathologie 112
Hämoglobingehalt 113
Stechapfelformen 114
Megalocyten 115
Mikrocyten 115
Kernhaltige Formen 116
Poikilocyten 117
Polychromatophilie 118
Körnige Degeneration 120
Innenkörper 123
Lebensdauer und Untergang 124
Verhältnis zum Blutplasma 125
Resistenz 127

IX. Kapitel.

Die Leukocyten. 132

Vorbemerkungen 132
Histologie der Leukocyten 134
Einteilung der normalen Formen 134
Zahlenverhältnisse 140
Ursprung und Entwicklung 141
Herkunft der Lymphocyten 144
Herkunft der Übergangsformen 150
Herkunft der Neutrophilen 152
Herkunft der Eosinophilen 155
Cytogenetischer Stammbaum der Knochenmarkszellen 159
Vitale Eigenschaften 160
Gesamtmenge 161
Chemische Zusammensetzung 162

Seite
Funktionen 163
1. Bewegungsphänomene 163
2. Phagocytose 163
3. Oxydasen 164
4. Reduktionen 164
5. Resorptionen 164
6. Assimilation 165
7. Fermentwirkungen 165
8. Eiweißresorption 166
9. Glykogenreaktion 167
10. Tätigkeit außerhalb des Blutes 168
11. Antitoxinbildung 169
12. Plastische Tätigkeit 169
Schlußbemerkungen 171

X. Kapitel.

Die Leukocytose. 173

Nachweis der Leukocytose 174
Scheinbare Leukocytose 174
Ätiologie 177
Entstehung 178
Knochenmark bei Leukocytose 183
Die physiologischen Leukocytosen 185
1. Die Verdauungsleukocytose 185
2. Die Schwangerschaftsleukocytose 188
3. Die Geburtsleukocytose 189
4. Die Neugeborenenleukocytose 190
Die pathologischen Leukocytosen 191
1. Die posthämorrhagische Leukocytose 191
2. Die entzündliche Leukocytose 192
3. Die kachektische Leukocytose 195
4. Die toxische Leukocytose 195
Formen der Leukocytosen 195
Hypoleukocytose 197
Hypoleukocytose infolge von Röntgenbestrahlung 198

XI. Kapitel.

Die Blutplättchen. 205

Entstehung der Plättchen 206
Bedeutung 209
Hämokonien 210

III. Teil.

Seite

Die anämischen Zustände. 213—523

XII. Kapitel.

Über Anämien im allgemeinen. 215

Definition des Krankheitsbegriffes 215
Veränderungen des Blutes bei Anämien 216
Einteilung der Anämien 217
Allgemeine Ätiologie 220
Sekundäre Anämien 221
1. nach Blutverlusten 221
der Aderlaß 226
chronische Blutverluste 227
2. durch Blutgifte 232
Wirkungsweise derselben 233
3. durch mangelhafte Ernährung 237
das Blut bei absoluter Nahrungsentziehung 237
das Blut bei ungenügender Ernährung 242
Einfluß von Eisenmangel in der Nahrung 246
Einfluß vermehrter Eiweißausscheidung 247
4. durch Atrophie des Gesamtblutes 248
5. durch hygienische Schädlichkeiten 249
durch chemische Veränderungen der Luft 250
Einfluß des Lichtes auf das Blut. Arktische Nacht 250
Einfluß hoher Temperaturen. Tropenklima 252
Die scheinbaren Anämien. Hypoplasia cordis et arteriarum 256
Die Anämien des Kindesalters 259
Allgemeine Therapie der symptomatischen Anämien 262

XIII. Kapitel.

Die progressive perniciöse Anämie. 273

Historisches 273
Definition des Krankheitsbegriffes 274
Vorkommen und Entwicklung der Krankheit 278
Symptome 281
Das Verhalten des Blutes 288
Die anatomischen Befunde 299
Kritik derselben 304
Vorbilder für die Entstehung perniciöser Anämien 306
Bothriocephalus- und Anchylostomumanämie 307
Verschiedene Gruppen der perniciösen Anämie 313
Der Krankheitsverlauf 331
Die Prognose 334
Die Therapie 335

Seite
Eigene Beobachtungen 344
Schlußbemerkungen 349
Tödliche Kachexien ohne anatomische Ursache 350

XIV. Kapitel.

Die Chlorose. 356
. 357
Symptome 363
Das Blut 372
Pathologische Anatomie 375
Vorkommen nach Geschlecht, Lebensalter usw. 376
Disponierende Schädlichkeiten 379
Entstehung des chlorotischen Symptombildes 383
Eigene Anschauung hierüber 384
Krankheitsverlauf 386
Prognose 387
Therapie 392
Prophylaxe 392

XV. Kapitel.

Die Leukämie. 395
. 395
Statistisches 397
Ätiologie 400
Symptome 401
Akute Leukämie 403
Chronische Leukämie 409
Der Blutbefund 419
Historische Entwicklung der Lehre von der Leukämie 424
Einheitliche Auffassung der Leukämie 428
Histogenese des Blutbefundes 431
Neuere Ergebnisse 435
Der Krankheitsverlauf 439
Die Diagnose 442
Die Prognose 443
Die Therapie 443

XVI. Kapitel.

A. Die pseudoleukämischen Erkrankungen. 455
. 456
Allgemeine Einteilung 458
1. Pseudoleukämie (generalisierte Lymphomatose) 458
Vorkommen nach Alter und Geschlecht 459
Ätiologie 462
Symptome 469
Das Blut 469

Seite
Krankheitsverlauf 472
Die Diagnose 473
Pathologische Anatomie 475
Das Wesen der Krankheit 482
Die Prognose 488
Die Therapie 488
2. Splenomegalie. Anaemia splenica. Morbus Banti 493
Anatomische Befunde 494
Wesen der Krankheit 497
Therapie 497
Folgen der Milzexstirpation 498

B. Erkrankungen der blutbildenden Organe mit leukämoidem Blutbefunde. 500

Definition und Einteilung 500
1. Das Lymphosarkom 503
2. Das Myelom 506
3. Das Chlorom 508
4. Andere Geschwülste und Entzündungen des Markes 510
5. Anaemia infantum pseudoleucaemica 511
6. Die Leukanämie 513
7. Polyglobulie. Polycythämie. Erythrämie 514

IV. Teil.

Das Verhalten des Blutes bei Allgemeinerkrankungen sowie bei den Krankheiten der verschiedenen Organe. 525—787

XVII. Kapitel.

Hämocytolyse. 527

Hämoglobinämie und Hämoglobinurie 527
A. Blutgifte. 1. Gruppe 530
1. Transfusionen von heterogenem Blute 530
2. Verbrennungen 531
3. Arsenwasserstoff 531
4. Morcheln 531
5. Saponinsubstanzen 532
6. Schlangengift. Bienengift 532
7. Gallensäuren 532
8. Infektionskrankheiten 532

Seite
9. Guajakolvergiftung 533
10. Winkelsche Krankheit 533
11. Resorption von Blutergüssen 533
12. Extractum Filicis maris 533
2. Gruppe.
1. Stickoxyd und Kohlenoxyd 534
2. Schwefelwasserstoff 534
3. Blausäure 535
4. Bleivergiftung 535
3. Gruppe.
1. Chlorsaures Kali 538
2. Andere Gifte 540
B. Paroxysmale Hämoglobinurie 541
C. Schwangerschafts-Hämoglobinurie 546

XVIII. Kapitel.

Das Blut bei Konstitutionskrankheiten. 550

1. Diabetes mellitus 550
2. Gicht 557
3. Fettsucht 559
4. Die hämorrhagischen Diathesen. (Purpura. Morbus maculosus. Skorbut) . . 562
Die Hämophilie 566
5. Morbus Addisonii 571

XIX. Kapitel.

Krankheiten des Verdauungsapparates. 575

1. Mundhöhle und Ösophagus 575
2. Magen 576
A. Allgemeines 576
B. Spezielles 579
Ulcus ventriculi 579
Carcinoma ventriculi 580
Gastrektasie 584
3. Darm 586
Resorption 586
Sekretion 588
Abführmittel 588
Choleradiarrhöen 591
Dysenterische Diarrhöen 594
Diarrhöen im Kindesalter 595
4. Leber 596
A. Allgemeines 596
B. Spezielles 600
Ikterus 600
Lebercirrhose 603

Seite
Maligne Neubildungen 604
Cholelithiasis 604
Akute gelbe Leberatrophie und akute Phosphorvergiftung 605
Cholämie 606

XX. Kapitel.

Krankheiten des Zirkulationsapparates. 609

XXI. Kapitel.

Erkrankungen des Respirationsapparates. 624

A. Allgemeines 624
Sauerstoff und Kohlensäure im Blute 624
Das Blut im Höhenklima 628
Wasserabgabe in der Respirationsluft 642
B. Spezielles 644
1. Pneumonie 644
2. Emphysem und Asthma 649

XXII. Kapitel.

Krankheiten des Nervensystems. 655

A. Allgemeines 655
B. Spezielles 656
1. Die funktionellen Neurosen 656
2. Geisteskrankheiten 658

XXIII. Kapitel.

Erkrankungen der Nieren. 660

Allgemeines 660
Die chronische parenchymatöse Nephritis 661
Die Schrumpfniere 665

XXIV. Kapitel.

Infektionskrankheiten. 668

A. Allgemeines 668
1. Technik bakteriologischer Blutuntersuchungen 669
2. Deutung der Befunde 670
3. Wirkung der Bakterien auf das Blut 671
B. Spezielles 674
1. Typhus abdominalis 674
2. Cholera 685

Seite

3. Masern, Pocken, Scharlach 687
4. Diphtherie 692
5. Septische Erkrankungen 695
6. Tuberkulose 706
7. Syphilis 716
8. Hautkrankheiten 722
9. Typhus recurrens 725
10. Akuter Gelenkrheumatismus 731
11. Beri-Beri 733
12. Malariakrankheiten 734

XXV. Kapitel.

Tierische Parasiten. 767

XXVI. Kapitel.

Karzinom und andere maligne Neubildungen. 779

Sachregister 788

I. Teil.

Die Methoden der Blutuntersuchungen.

I. Kapitel.

Die Zwecke klinischer Blutuntersuchungen und ihre Bedeutung für die allgemeine Pathologie.

Die Untersuchungen am Blute des Lebenden haben seit Alters ein besonderes Interesse für Physiologen und Kliniker gehabt, weil dieses flüssige, für die Erhaltung des ganzen Organismus so eminent wichtige Gewebe verhältnismäßig leicht für Untersuchungszwecke gewonnen werden kann und weil man sich versprechen konnte, aus dem genauen Studium der Zusammensetzung gerade dieses Gewebes, welches an den vitalen Vorgängen aller Organe einen so innigen und wichtigen Anteil hat, Rückschlüsse auf den Stoffverbrauch des ganzen Organismus zumal in krankhaften Zuständen ziehen zu können.

Dieser Gedanke zeigt sich, wenn auch nicht direkt ausgesprochen, so doch in der Anordnung und Tendenz der Untersuchungen wie besonders in den hieraus gezogenen Schlußfolgerungen deutlich genug als Leitmotiv für die älteren — man darf wohl sagen „klassischen" Arbeiten von Becquerel und Rodier, von Nasse, C. A. Schmidt, Panum, Heidenhain u. a., welche bei ihren Untersuchungen in erster Linie die allgemeinen quantitativen Mischungsverhältnisse des Blutes in physiologischen Zuständen und sodann unter gewissen pathologischen Bedingungen, z. B. bei Nahrungsentziehung, bei manchen Krankheiten usw. studierten.

Daneben wurden schon in dieser älteren Periode durch die histologischen Untersuchungen von Virchow, Max Schultze u. a. die Hauptformen der farblosen Blutzellen festgestellt, es wurden die Lebensäußerungen dieser Zellen im physiologischen Experimente erforscht, kurz, der Grund zu unsern heutigen Kenntnissen von den zelligen Gebilden des Blutes gelegt.

Eine weitere Etappe in der Entwicklung der Blutlehre bildet die Entdeckung der blutbildenden Funktion des Knochenmarkes

durch E. Neumann und Bizzozero und weiterhin die Beobachtungen von E. Neumann über die Veränderungen des Knochenmarkes bei Erkrankungen des Blutes, besonders bei Leukämie. Diese Arbeiten, welche auch heute noch trotz aller neuerer histologischer Verfeinerungen die Grundlage unserer Kenntnisse von den wichtigsten Blutkrankheiten bilden, sind in der darauf folgenden Ära der speziellen Blutzellenhistologie keineswegs genügend gewürdigt worden, und erst in der neuesten Zeit hat man sich überzeugt, daß die richtige Deutung der zelligen Veränderungen im Blute nicht möglich ist ohne die genaueste Berücksichtigung gerade dieser früheren grundlegenden Arbeiten von Neumann über die Pathologie des Knochenmarkes.

Später lehrte Ehrlich durch zweckmäßig kombinierte Farbstoffe die feineren histologischen Details der Blutzellen mit größerer Sicherheit als am frischen Präparate zu erkennen, und es wandte sich das Interesse der Untersucher so vorwiegend dieser histologischen Seite der Blutuntersuchung zu, daß die Ermittelungen der allgemeinen Mischungsverhältnisse, welche von den älteren Ärzten als das Wichtigste angesehen wurden, dagegen ganz in den Hintergrund traten.

Ebenso haben dann weiterhin die bakteriologischen Forschungen am Blute zumal im Gebiete der Infektionskrankheiten so stark prävaliert, daß die Kenntnisse über das Verhalten des Gesamtblutes in dieser Periode fast gar nicht gefördert worden sind, und wenn man manche umfangreiche Werke über das Verhalten des Blutes bei Infektionskrankheiten, selbst aus der neuesten Zeit durchliest, könnte man glauben, daß es nur die Leukocyten und Bakterien sind, deren Verhalten hierbei von Interesse ist.

Auch die Einführung gewisser exakter Untersuchungsapparate, wie besonders des Zählapparates, hat zwar infolge ihrer leichten Handhabung eine große Menge von Untersuchungsresultaten an die Öffentlichkeit gebracht, indessen beweisen die scheinbar exakten Zahlen, die hiermit gewonnen sind, an und für sich recht wenig für das Mischungsverhältnis des Gesamtblutes, und besonders die kritiklosen Mitteilungen von Zahlenverhältnissen der roten Blutkörperchen in Krankheiten, ohne Erläuterung des Status praesens des Kranken zur Zeit der Untersuchung, haben uns eine Fülle von widersprechenden Angaben bei den einzelnen Krankheiten verschafft, aus denen es bei näherer Sichtung sehr schwierig ist, das Richtige herauszufinden.

Noch weniger segensreich haben sich die mit den älteren Hämoglobinometern gewonnenen Untersuchungsresultate erwiesen, da mit diesen, auf einfacher Farbvergleichung beruhenden und daher fehlerreichen Instrumenten Zahlenangaben gewonnen wurden, welche an und für sich unsicher waren, besonders aber dann zu ganz unrichtigen

Schlüssen führten, wenn man sie in direkte Relation zu andern zahlenmäßig ermittelten Werten, z. B. zur Zahl der roten Blutkörperchen, brachte, und manche irrige Angaben, wie z. B. von dem angeblich hohen Hb-Gehalt der Zellen bei perniziöser Anämie, pflanzen sich seit dieser Epoche von Buch zu Buch fort, obwohl diese falsche Angabe unserer ganzen heutigen Auffassung von den Vorgängen im Blute bei perniziöser Anämie direkt gegenübersteht.

Gegenüber den erwähnten Tendenzen, das Blut einseitig nach dieser oder jener Richtung hin zu explorieren, halte ich es für angezeigt, auf das Vorbild hinzuweisen, welches uns die älteren Autoren mit ihren vielseitigen Forschungsergebnissen gegeben haben, aus denen wir noch heute, wenn auch mancher Teil ihrer Technik veraltet erscheint, ein klares Bild der Zusammensetzung des Blutes in verschiedenen pathologischen Zuständen gewinnen können.

Die Bedeutung und der Zweck klinischer Blutuntersuchungen liegen auf einem viel weiteren Gebiete, als dem, welches die Erforschung der histologischen Elemente umfaßt. Das Blut nimmt an allen krankhaften Vorgängen im Organismus unmittelbaren Anteil, und man soll daher bei Blutuntersuchungen am Kranken nicht die Veränderungen des Blutgewebes allein, sondern den Gesamtorganismus berücksichtigen, dessen krankhafte Veränderungen oft genug im Blute ihren deutlich meßbaren Ausdruck finden.

Der gesteigerte Stoffzerfall äußert sich häufig in leicht erkennbarer Weise im Blute ebenso, wie vermehrter Stoffansatz in Änderungen der Blutzusammensetzung, doch würden uns diese Verhältnisse zumeist völlig unbekannt bleiben, wenn wir uns nur mit der Beschaffenheit und Zahl der Zellen beschäftigten, die bei der überwiegenden Mehrzahl der gewöhnlichen sekundären Anämieen morphologisch gar nicht und quantitativ ganz unregelmäßig verändert sind.

Wie ich an verschiedenen Stellen gezeigt habe, ist es bei vielen Anämieen im Gefolge von Krankheiten, Unterernährung usw. der Eiweißgehalt der Interzellularflüssigkeit des Blutes, welcher die ersten und wesentlichsten Verschlechterungen der Blutmischung anzeigt, und es ist daher dem Verhalten der Blutflüssigkeit bei allen Untersuchungen eine viel größere Aufmerksamkeit zu widmen, als bisher im allgemeinen üblich war, wenn man die Aufgaben der Blutuntersuchungen nicht in den engen Rahmen isolierter histologischer oder bakteriologischer Forschungen faßt, sondern von dem weiteren Gesichtspunkte ausgeht, daß aus dem Blutbefunde ein Anhalt für den allgemeinen Stoffwechsel zu gewinnen ist.

Bei akuten, in ihren Erscheinungen wechselreichen Erkrankungen,

besonders bei vielen Infektionskrankheiten ist es möglich, durch sorgfältige Blutuntersuchungen einen gewissen Ersatz für die hier nicht gut anwendbaren Stoffwechseluntersuchungen mit Bestimmung des eingeführten und ausgeschiedenen Stickstoffes zu gewinnen. Wir können z. B. die intensive protoplasmazerstörende Wirkung septiko-pyämischer Erkrankungen an der rapiden Eiweißabnahme im Blute und speziell im Serum studieren, wir können die Einwirkung schwerer dysenterischer Darminfektionen auf den Organismus an dem Verhalten des Blutes erkennen, und bei richtiger Erwägung aller vorhandenen Erscheinungen läßt sich nicht selten die Frage entscheiden, ob bei dieser oder jener Krankheit ein spezifisches Zellgift wirksam ist.

Für alle diese Fragen können die Ermittelungen des Verhältnisses von Blutzellen zur Blutflüssigkeit von großer Wichtigkeit sein, und es verdienen daher diese Untersuchungen, welche z. B. bei C. A. Schmidt für das Cholerablut die wertvollsten Ergebnisse geliefert haben, zur Vervollständigung der allgemeinen Blutanalyse die größte Aufmerksamkeit.

Die Zusammensetzung des Blutes schwankt bekanntlich in ziemlich weiten physiologischen Grenzen, und es ist daher oft schwer zu sagen, ob zahlenmäßige Werte, die bei einmaliger Untersuchung gewonnen sind, noch als gesundhafte anzusehen sind. Noch schwieriger ist es natürlich, aus größeren Reihen solcher Einzelzahlen von verschiedenen Individuen Rückschlüsse auf den Charakter der in Frage stehenden Krankheit zu ziehen.

Ich habe daher seit langem die Anschauung vertreten, daß wir auf keinem Wege besser in die Natur der Blutveränderungen bei Krankheiten eindringen können, als wenn man bei einem und demselben Individuum fortlaufend zu verschiedenen Zeiten Blutuntersuchungen anstellt und aus der Vergleichung der einzelnen Werte unter sorgfältiger Berücksichtigung des jeweiligen Status des Patienten seine Schlüsse zieht.

Die starken Schwankungen, welche der Flüssigkeitsgehalt des Blutes z. B. durch übermäßige Zufuhr oder längere Entziehung wasserreicher Nahrung, durch Temperatursteigerung, Schwitzen, profuse Sekretionen u. v. a. Momente erleiden kann, bringen es mit sich, daß einzelne morphologische Elemente, ebenso wie der Eiweißgehalt und selbst die Alkaleszenz in der Raumeinheit eines untersuchten Bluttropfens Schwankungen unterliegen können, welche an sich gar nichts mit der Krankheit zu tun haben, sondern lediglich durch die physikalischen Veränderungen der Gesamtblutmasse bedingt sind. Diese Verhältnisse müssen auf das sorgfältigste berücksichtigt werden und können mit Sicherheit nur erkannt werden,

wenn man die Konzentration des Blutes selbst und sein Verhältnis zum Serum ermittelt.

Will man die Veränderungen des Blutgewebes bei Krankheiten in zuverlässiger Weise studieren, so muß man nach dem Gesagten berücksichtigen:

1. Den **status praesens des Kranken** zur Zeit der Untersuchung.
2. **Die Tageszeit,** besonders auch in Rücksicht auf stattgehabte Nahrungsaufnahme.
3. **Die Untersuchung frischer und gefärbter Präparate.**
4. **Die Ermittelung der Zahl der roten und der farblosen Zellen.**
5. **Die Bestimmung der Konzentration des ganzen Blutes.**
6. **Die Bestimmung der Konzentration des Serum.**
7. Für manche Zwecke **die Bestimmung der Volumverhältnisse** zwischen Serum- und roter Blutkörperchensubstanz.

Spezielle Untersuchungen gewisser chemischer Eigenschaften des Blutes, wie der Alkaleszenz und die Ermittelung des quantitativen Verhaltens der wichtigsten Bestandteile des Blutes, wie Hämoglobin, Eiweißstoffe, Eisen, Salze, Fett sind zum Teil nach den hier angegebenen klinisch brauchbaren Methoden auszuführen, zum Teil (z. B. die Salze) nach den allgemein gültigen chemischen Vorschriften zu behandeln. Bei allen diesen Spezialuntersuchungen können die Resultate nur dann einen wirklichen Wert haben, wenn sie im Zusammenhang mit den Bestimmungen der Gesamtkonzentration gewonnen sind und wenn aufs sorgfältigste bei der Blutentnahme die Vorschriften erfüllt sind, welche weiter unten für die Gewinnung eines größeren, in seiner Zusammensetzung gänzlich unveränderten Blutquantums gegeben sind.

II. Kapitel.

Die Entnahme des Blutes. Die Untersuchungsmethoden für histologische und bakteriologische Zwecke.

A. Die Entnahme des Blutes.

Zur Untersuchung für klinische Zwecke dienen:

1. Kleine Blutströpfchen, die man durch Einstich mittelst einer scharfen Nadel oder Lanzette am besten in die Haut des mit Äther gereinigten Ohrzipfels gewinnt. Stiche in die Fingerbeere sind schmerzhafter, bei schwieligen Arbeiterhänden unverhältnismäßig tief und können leichter zu einer Infektion führen.

Als Instrumente zum Einstich in die Haut sind scharfe Lanzetten kleineren Formats zu empfehlen. Ein Spezialinstrument mit vorschnellender Nadel und Regulier-

Fig. 1. Frankesche Nadel.

vorrichtung zur Abmessung der Tiefe des Schnittes ist z. B. die abgebildete Frankesche Lanzette.

2. Größere Mengen von einigen Dezigramm Blut und mehr zu quantitativen Bestimmungen der Bestandteile des Blutes.

Bei ihrer Gewinnung muß auf das sorgsamste darauf geachtet werden, daß nicht durch Druck oder Quetschung der Wunde oder durch Stauung der Venenstämme Änderungen der Blutmischung künstlich hervorgerufen werden, das Blut muß vielmehr möglichst frei und schnell ausfließen. Dies erreicht man:

a) Durch ausgiebige Schnitte in die Haut, die, wenn sie flach sind, vorzugsweise kapillares Blut liefern, während tiefere Inzisionen in die Subcutis meist ein mehr dunkles, venöses Blut ergeben. Selbst bei ziemlich großen Schnitten ist es schwer, ohne zu drücken, mehr als 1 ccm Blut aus der Haut zu erhalten.

b) Durch Punktion einer oberflächlichen Vene, am besten am Vorderarm. Hierzu benutzt man scharfe metallene Kanülen, welche durch trockene Hitze steriliert werden. Der Venenstamm wird durch leichte Digitalkompression zum Anschwellen gebracht und nach Desinfektion der Haut die möglichst scharfe Kanüle in die Vene der Längs-

Fig. 2. Venenpunktion.

richtung nach mehr eingeschoben als eingestochen, worauf das Blut in schneller Tropfenfolge hervorquillt und in beliebigen Gefäßen aufgefangen werden kann.

Die ersten Tropfen Blut, welche infolge der Stauung alteriert sein können (Zuntz), läßt man am besten unbenutzt.

Zweckmäßig benutzt man Punktionskanülen, wie ich sie seit Jahren anfertigen lasse, welche ein metallenes Ansatzstück für Befestigung eines Irrigatorschlauches haben. Man kann die Kanülen dann auch zu Transfusionen benutzen, indem man zuerst die Kanüle in die Vene einführt und die richtige Ausführung durch das Austropfen des Blutes kontrolliert, alsdann das Ansatzstück des mit dem Transfusionsmaterial gefüllten Irrigators in die Kanüle einführt und nach Lösung der Schlauchklemme die Flüssigkeit einströmen läßt.

Fig. 3. Punktionskanüle.

Ebenso läßt sich ein Aderlaß sehr bequem mit diesen Kanülen ausführen, nur tut man gut, um die Reibung an den Innenflächen der Kanüle und damit eine vorzeitige Koagulation innerhalb derselben zu verhüten, die Innenfläche durch Einölung mittels eines passenden Stopfens zu glätten. Es lassen sich dann mit nicht zu engen Kanülen leicht 200—300 ccm Blut aus der Vene entleeren.

Die Vorzüge dieser Art der Blutentnahme liegen nach mehreren Richtungen hin. Zunächst ist der Stich mit der scharfen Nadel

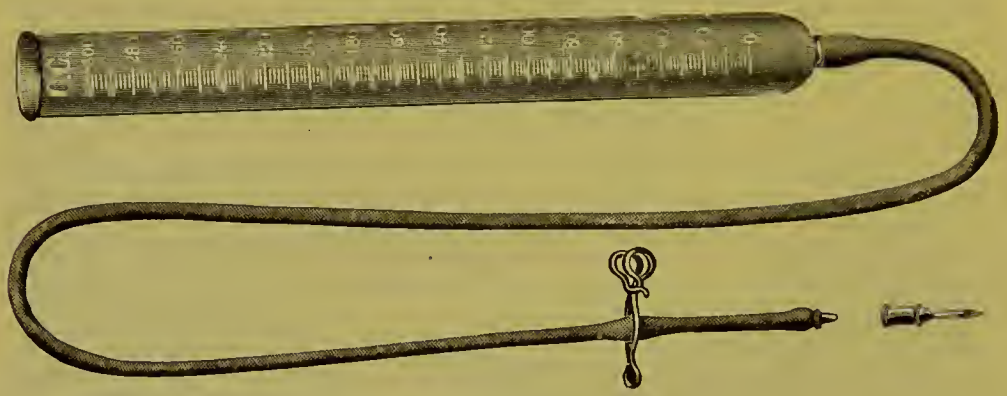


Fig. 4. Punktionsapparat.

für den Kranken weit weniger belästigend, als die Anlegung einer ausgiebigen Incision. Sodann erhält man das Blut so schnell, daß keine Verdunstung oder vorzeitige Gerinnung eintreten kann, ferner völlig unvermischt direkt aus dem Gefäße und in jeder beliebigen Quantität. Auch für die Aussaat von Blut auf Bakterien-Nährböden empfiehlt sich diese Methode, bei welcher das Blut mit der denkbar geringsten Möglichkeit äußerlicher Verunreinigung direkt auf die Nährsubstrate tropft.

c) Bei Tierexperimenten muß man, wenn es sich um die Gewinnung nicht zu kleiner Quantitäten Blut handelt, sorgfältig jede venöse Stauung vermeiden. Man kann bei Kaninchen das Blut während des Experimentierens aus der Carotis entnehmen, die zu diesem Zwecke frei präpariert mit passenden Klemmen oder Schlingen versehen und zwischen letzteren angeschnitten wird. Immer liegt hier bei mehrmaligem Öffnen und Schließen der Arterie die Gefahr eines störenden, stärkeren Blutverlustes vor.

Sehr leicht und ohne Stauung sowie Blutverlust kann man fortgesetzt Blut aus einer Vene entnehmen, wenn man z. B. die Teilungsstelle der Jugularis beim Hund oder Kaninchen frei präpariert, den einen Ast und Hauptstamm des Gefäßes frei läßt und den anderen Ast dicht über der Bifurkation öffnet und abklemmt. Man kann dann leicht

nach Öffnung der Klemme von diesem Seitenaste her ein Röhrchen in den Hauptstamm einführen und beliebig oft ungestautes Venenblut entnehmen.

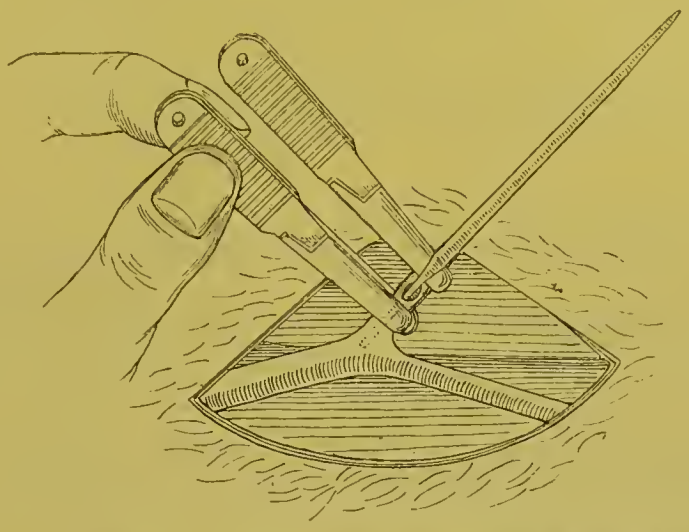


Fig. 5. Blutentnahme aus der vena jugularis beim Tier.

d) Größere Quantitäten Blut kann man beim Menschen auch durch Schröpfen erlangen. Das Vakuum des Schröpfkopfes saugt indes neben dem Blut stets unkontrollierbare und je nach der Saugkraft verschiedene Quantitäten Gewebssaft aus der Haut (E. Grawitz), und das so gewonnene Blut ist daher zu quantitativen Analysen nicht mit Sicherheit zu verwenden. Dagegen läßt sich bei sicherer Sterilisation der Instrumente und Desinfektion der Haut das Schröpfblut zu bakteriologischen Zwecken verwerten.

e) Leichenblut ist für Bestimmungen der Konzentrationsverhältnisse gar nicht und für bakteriologische Untersuchungen nur unter ganz bestimmten Voraussetzungen zu verwenden.

3. Zum Auffangen des Blutes dienen außer den für spezielle Zwecke konstruierten Pipetten z. B. des Zählapparates:

a) Wiegeschälchen verschiedener Größe mit luftdicht schließendem Stöpsel.

b) Glasröhrchen von der Form der Lymphröhrchen, jedoch weniger bauchig, sondern mehr zylindrisch, mit spitz zulaufenden zugeschmolzenen Enden.

Fig. 6. Glasröhrchen. ($^1/_2$ der natürl. Größe.)

Diese Röhrchen lassen sich für alle möglichen Zwecke benutzen, z. B. bei der Bestimmung des spez. Gewichtes, zur Übertragung von Blutstropfen auf flüssige Medien, zur Gewinnung kleiner Mengen von Serum, zum sterilen Auffangen und Konservieren

von Blut, wobei nach Füllung des Gläschens die Enden zugeschmolzen werden.

c) Zentrifugiergläschen mit oder ohne Graduierung.

d) Standgefäße von zylindrischer Form zum Auffangen größerer Mengen Blut.

e) Kleine Gefäße nach Biernacki zur spontanen Blutsedimentierung (s. u.).

B. Die histologischen Untersuchungsmethoden.

1. Frische Präparate. Wie bei mikroskopischen Untersuchungen aller Gewebe muß auch beim Blute rationellerweise zuerst das frische ungehärtete und ungefärbte Präparat betrachtet werden.

Ich halte es im Hinblick auf die Tatsache, daß manche Autoren auf dem Gebiete der Bluthistologie ihre Studien ausschließlich an fixierten und gefärbten Präparaten der Blutzellen betreiben, für notwendig darauf hinzuweisen, daß am fixierten d. h. toten Gewebe die wichtigsten Eigenschaften der Größe und Gestalt sowie natürlich gewisse Bewegungsphänomene nicht oder nicht so sicher wie am frischen d. h. lebenden Gewebe studiert werden können.

Besonders für die Zwecke der täglichen Praxis ist die Anfertigung eines frischen Blutpräparates die allerwichtigste Untersuchungsmethode, weil sie erstens ohne besondere Apparate in kürzester Frist ausgeführt werden kann und weil zweitens die Durchmusterung eines frischen Blutpräparates, sofern es tadellos hergestellt ist, sowohl an den roten wie an den weißen Zellen die für die Diagnose wichtigsten Veränderungen sofort erkennen läßt. Schon C. Gerhardt betonte in seinen Vorlesungen, daß in jedem irgendwie zweifelhaften, d. h. in der Diagnose schwierigen Falle die Untersuchung eines frischen Bluttröpfchens, welche in wenig Minuten zu bewirken ist, ebenso unerläßlich sei, wie die gewöhnlichen Urinproben, ein Ausspruch, der auch für den Praktiker durchaus beherzigenswert ist.

Daß zu einer sicheren diagnostischen Verwertung eines solchen frischen Blutpräparates neben der Technik auch eine gewisse Übung und Erfahrung gehört, ist ebenso selbstverständlich wie bei allen unsern sonstigen Untersuchungsmethoden, die ebensowenig wie die Hämatologie allein aus Büchern gelernt werden können.

So leicht das Material in Gestalt eines kleinen Bluttropfens zu gewinnen ist, so muß doch eine Reihe von Vorsichtsmaßregeln bei der Herstellung des frischen Blutpräparates beobachtet werden.

a) Es müssen spiegelblanke, am besten mit Alkohol oder Äther gereinigte Deck- und Objektgläser benutzt werden.

b) Die Finger dürfen beim Anfassen des Deckgläschens nicht feucht sein, da letzteres sonst beschlägt und eventuell Alterationen der Zellen auftreten (Ehrlich); man benutzt daher mit Vorteil Pincetten zum Abheben des Blutströpfchens.

c) Der Hautstich darf nur so flach gemacht werden, daß ein gut stecknadelkopfgroßer Tropfen wie eine Halbkugel über die Haut hervortritt. Ist der Tropfen zu groß, so wird die Blutschicht zwischen den beiden Glasplatten zu dick, es bilden sich die bekannten Geldrollen der roten Zellen und Einzelheiten sind an diesen Zellen nicht zu erkennen. Benutzt man sehr große Deckgläschen, so muß auch der Tropfen größer sein.

d) Der Blutstropfen muß unmittelbar nach dem Hervorquellen und ohne Berührung der Haut an seiner Kuppe mit dem Deckgläschen abgehoben und schnell auf das Objektglas gelegt werden.

e) Bei richtiger Ausführung verteilt sich sofort das Blut kreisförmig in feinster kapillärer Schicht zwischen den beiden Gläschen, so daß besonders im Zentrum alle Zellen einzeln nebeneinander liegen und nur nach der Peripherie zu Verklebungen in Geldrollenform eintreten.

Auf diese Weise ist es möglich, die einzelnen Zellen wirklich isoliert betrachten zu können, verklumpte Präparate sind besonders für das Studium der roten Zellen unbrauchbar.

f) Jeder Druck oder seitliche Verschiebung des Deckgläschens ist zu vermeiden, da hierdurch irritierende Kunstprodukte geschaffen werden.

Die in dieser Weise sorgfältig angefertigten frischen Präparate werden am besten mit Öl-Immersion betrachtet, wobei die Irisblende soweit zu verengern ist, daß alle Einzelheiten der Zellstruktur scharf hervortreten.

Von Arnold ist empfohlen worden, das frische Blutströpfchen mit feinsten Hollundermarkblättchen aufzufangen und die Zellen in den Maschen des Hollundermarkes zu studieren.

Für gewisse Zwecke (Studium von Blutparasiten, amöboider Bewegung der Leukocyten usw.) ist die Beobachtung des frischen Bluttropfens am erwärmten Objekttisch, oder besser im erwärmten Kasten notwendig. Ein empfehlenswertes Modell bietet der von Nuttall angegebene Apparat.

Noch länger gelingt es, die Blutzellen ohne Fixation in ihrem nativen Zustande zu konservieren, wenn man sich der für bakterielle Untersuchungen gebräuchlichen hohlen Objektgläser als feuchter Kammern bedient. Zu diesem Zwecke wird die Peripherie des Hohlraumes auf dem Objektglase mit Vaseline umrandet, auf dem Deckgläschen ein kleiner Tropfen Blut durch vorsichtiges Abziehen zweier Gläschen in dünner Schicht ausgebreitet und sofort das Gläschen so auf die umrandete Hohlkammer gelegt, daß die Vaseline die Kammer luftdicht schließt. Hiernach erhält sich das in der Kammer eingeschlossene Blutpräparat durch seine eigene Feuchtigkeit sehr lange frisch und gestattet, die beim langsamen Absterben der Zellen auftretenden Veränderungen zu studieren (Rosin und Bibergeil).

Deetgens Methode der frischen Blutuntersuchung besteht darin, daß auf den Objektträger eine dünne Schicht von Agar ausgebreitet wird, dem Chlornatrium, Dikaliumphosphat und metaphosphorsaures Natron zugesetzt ist. Auf diese Schicht wird ein Tröpfchen Blut gebracht, mit dem Deckgläschen bedeckt und bei Bluttemperatur untersucht.

2. Trockenpräparate werden derartig hergestellt, daß das Blut in feinster Schicht auf den Deckgläschen verteilt wird. Zu diesem Zwecke faßt man zwei Deckgläschen an den Ecken am besten mit breit endenden Pinzetten, hebt mit dem einen Gläschen die Kuppe des Tropfens ab, läßt dasselbe auf das zweite fallen, woraus sich der Tropfen, falls die Gläser spiegelblank waren, schnell in kapillarer Schicht verteilt, und zieht danach ohne Druck oder Quetschung genau horizontal mit einer schnellen Bewegung beide Gläschen voneinander.

Weniger empfehlenswert erscheint mir die Methode, den Blutstropfen an einer Kante des Deckgläschens aufzufangen und mit letzterem schnell über ein zweites Gläschen hinzufahren.

Zur weiteren Behandlung müssen die Präparate an der Luft trocknen, was bei richtiger, d. h. in feinster Schicht erfolgter Ausbreitung des Blutes in wenig Sekunden vollendet ist.

3. Die Fixation des lufttrockenen Präparates kann nach der älteren Ehrlichschen Vorschrift auf einer erwärmten Kupferplatte geschehen.

Sicherer geschieht sie im Wärmeschrank, und es eignen sich hierzu die Blechkästen für trockene Sterilisation, wie sie in jedem Laboratorium vorhanden sind, sehr gut. Man stellt die Temperatur auf 110—120° C. ein und läßt die Präparate $^1/_2$—2 Stunden in dem Wärmekasten.

Besondere Kästen zur Hitzefixierung sind nach Ehrlichs Angaben konstruiert, wovon einer in der Fig. 7 abgebildet ist.

Die größtmöglichste Sicherheit einer absolut gleichmäßig temperierten Erhitzung der Präparate bei vollständiger Vermeidung von Abkühlung durch Luftbewegung bietet der von Krönig konstruierte Apparat (Fig. 8), bei welchem die Blutpräparate auf einem kleinem Glasgestell innerhalb eines inneren, mit Thermometer ausgerüsteten Glases stehen, welches durch einen Mantel heißer Luft innerhalb eines größeren Glases gleichmäßig erwärmt wird. Die Erwärmung dieses Außenglases geschieht im heißen Sandbade. (Angef. v. P. Altmann-Berlin.)

Die Kupferplatte von Kowarski (Fig. 9) dient zur schnellen Hitzefixation. Die Präparate werden lufttrocken auf die Platte gelegt und diese über einem Bunsenbrenner allmählig erwärmt. Gleichzeitig wird in eine Vertiefung auf der Platte ein Kristall Harnstoff gelegt,

dessen Schmelzung (bei 132—135° C.) anzeigt, wenn die Fixation vollendet ist. Der Apparat ist durchaus brauchbar.

Von den chemischen Fixationsmitteln empfiehlt sich am meisten der absolute Alkohol. Der Aethyl-Alkohol braucht zur vollendeten Fixation mindestens 5—10 Minuten, schneller fixiert Methylalkohol und zwar in ca. 3 Minuten, sodaß sich letzterer besonders zum schnellen Arbeiten empfiehlt. Sobald der Alkohol durch längeres Stehen in nicht hermetisch geschlossenen Flaschen Wasser aufgenommen hat, mißlingt die Fixation und die Präparate verderben.

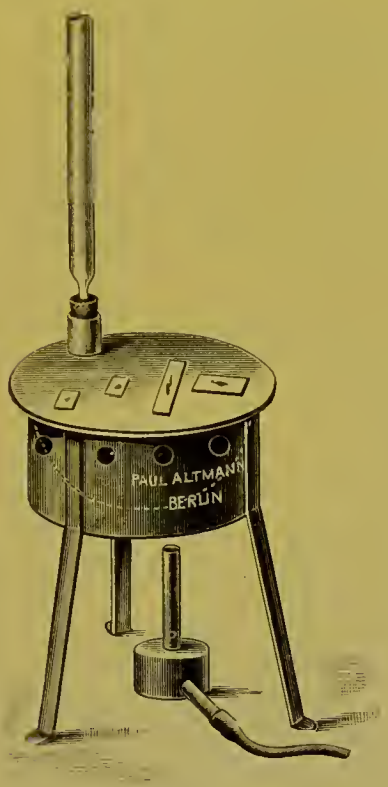


Fig. 7.

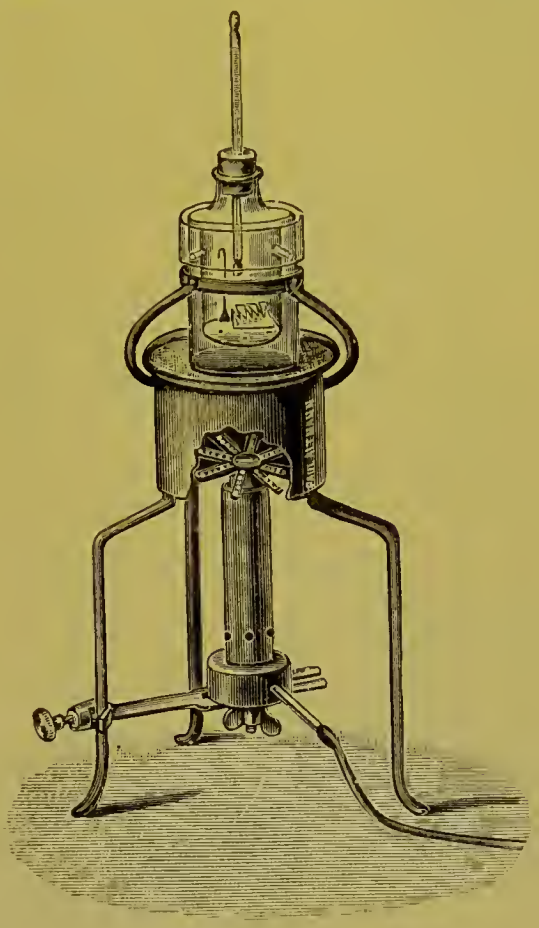


Fig. 8.

Auch Äther sowie Alkohol und Äther zu gleichen Teilen können benutzt werden.

Andere Fixationsmittel, wie Pikrinsäure und Sublimatlösungen bedingen leicht störende Farbstoffniederschläge beim Färben, auch wenn sie gut abgewaschen sind.

Fig. 9.

Neuerdings ist auch das Formalin (40 % wässerige Lösung von Formaldehyd) zur Fixation benutzt worden. Man kann hierbei so vorgehen, daß man die Formalindämpfe einer 10—20 %igen Lösung auf die lufttrockenen Präparate einwirken

läßt und dann mit Alkohol nachfixiert (Huber). Oder man fixiert ausschließlich durch die Dämpfe des reinen Formalins, das sich am Boden eines Glasgefäßes befindet, über welches man die Blutpräparate (mit der Blutschicht nach unten) legt.

Schließlich verwendet man verdünntes Formalin als Zusatz zum Alkohol, wobei verschiedene Konzentrationen ziemlich gleich gute Dienste leisten. Einen besonderen Vorzug scheint aber diese Mischung vor der reinen Alkoholfixation nicht zu besitzen. Außerdem verderben diese Lösungen sehr schnell.

Sehr beliebt ist in letzter Zeit die Methode geworden, Fixation und Färbung in einem Akte vorzunehmen.

Gulland empfiehlt diese Kombination mittels folgender Mischung vorzunehmen:

Absolut. Alkohol gesättigt mit Eosin	25 ccm.
Reiner Äther	25 „
Sublimat in abs. Alkohol (1 : 5)	5 Tropfen.

Die Deckgläschen bleiben hierin 3—5 Minuten und werden mit Methylenblau nachgefärbt.

Am besten hat sich das Verfahren bewährt, gewisse Farbstoffe in reinem Methylalkohol zu lösen und hiermit Fixation und Färbung uno actu vorzunehmen, wie das weiter unten näher angegeben ist.

4. Die Blutfärbungen. Die Anwendung verschiedenartiger Farbstoffe bei der miskroskopischen Untersuchung der Blutzellen dient ebenso wie bei allen sonstigen histologischen Untersuchungen der Körpergewebe zur Differenzierung der einzelnen Zellsubstanzen. Die Färbungen beruhen nach Ehrlich auf dem elektiven Verhalten der einzelnen chemisch differenten Teile des Zellkörpers gegenüber den chemisch verschiedenartig reagierenden Farbstoffen. Ob es sich indes bei diesen Färbungen ausschließlich um chemische Reaktionen handelt oder ob auch physikalische Momente dabei eine Rolle spielen, ist bei den noch lange nicht genügend geklärten heutigen Kenntnissen von der chemischen Zusammensetzung der Zellteile nicht sicher zu sagen.

Von vornherein ist zu bemerken, daß die Affinität gewisser Zellteile z. B. der Leukocytengranula bei Anwendung ganz bestimmter, gleichmäßig zusammengesetzter Farbmischungen keine ganz konstante ist und daß besonders bei Anwendung verschiedener Farbgemische bestimmte Granula, z. B. die neutrophilen, auffällige Differenzen in ihren Beziehungen zu den Farbkomponenten zeigen, sodaß die Farbreaktionen der Zellen keineswegs mit der Sicherheit einer chemischen Reaktion in vitro verlaufen.

Es ist besonders für den Anfänger notwendig, diese Tatsache im Auge zu behalten und es ergibt sich hieraus speziell für die Leukocyten-

untersuchung die Forderung, sich nicht mit der Anwendung eines einzelnen Farbstoffes oder Farbgemisches zu begnügen, sondern von dem zu untersuchenden Blute mehrere Präparate anzufertigen, mit verschiedenen Farbstoffen zu behandeln und die Zellbilder bei den verschiedenartigen Färbungen mit einander zu vergleichen.

Für derartige Vergleiche ist es notwendig, daß die Präparate in gleicher Weise vorbehandelt sind, vor allem die Fixation gleichartig erfolgt ist. Hierbei ist zu bemerken, daß im allgemeinen die Hitzefixation für die Farbstoffeinwirkungen am günstigsten ist.

Für die Färbungen im allgemeinen ist ferner zu beachten, daß nur reinste Farbstoffe aus anerkannt besten Quellen verwendet werden. Ferner, daß die Färbungen verschieden ausfallen, je nach dem Lösungsmittel des Farbstoffes (May und Grünwald), als welches man vorzugsweise Äthylalkohol oder Methylalkohol in verschiedenen Konzentrationen oder destilliertes Wasser anwendet.

Von Wichtigkeit ist schließlich, daß auch das Abspülen der gefärbten Präparate nicht mit gewöhnlichem Leitungswasser, welches nie frei von chemischen Nebenwirkungen ist, geschieht, sondern nur mit destilliertem Wasser.

Für die technische Ausführung der Färbungen sind empfehlenswert: Blockschälchen von Glas sowohl zum Fixieren, wie auch nachher zum Übergießen der Deckglaspräparate mit den Farbstoffen.

Klemmpinzetten, mit denen die Deckgläschen gefaßt werden, wonach bei horizontaler Haltung einige Tropfen der Farbstoffe auf die mit Blut beschickte Seite geträufelt und nach bestimmter Zeit abgespült werden, z. B. bei Schnellfärbungen.

Flaschen mit destilliertem Wasser zum Abspülen nebst Spülbecken.

Die Farbstoffe.

Zur Färbung des Blutes dienen:

a) Lösungen saurer Farbstoffe.

b) Lösungen basischer Farbstoffe.

c) Farbmischungen saurer und basischer Stoffe, welche nach den von Ehrlich entwickelten Prinzipien in verschiedener Kombination für die verschiedenen Zwecke der Färbung angewendet werden.

a) Saure Farbstoffe färben im Blute die roten Blutkörperchen und die Granulationen der eosinophilen (oxyphilen) Leukocyten. Von diesen Farbstoffen kommen vorzugsweise in Betracht:

Eosin.	Indulin.
Säurefuchsin.	Nigrosin.
Orange-G.	

b) Basische Farbstoffe färben vorzugsweise die Kernsubstanzen sowohl der roten wie der weißen Zellen. (Das Nukleïn der Zellkerne verhält sich nach Lilienfeld-Posner wie eine Säure und zieht daher die basischen Stoffe an.) Ferner färben sich das Zellprotoplasma sowie die Granula gewisser Leukocyten in dieser Weise — basophile Zellen. Die wichtigsten Farbstoffe sind

Methylgrün	Neutralrot	Thionin
Methylenblau	Dahlia	Fuchsin
Amethystviolett	Pyronin	Methylviolett

Bismarckbraun,

sowie Hämatoxylin in Verbindung mit Alaun.

Vitale Färbungen.

Die Färbung der Blutpräparate geschieht fast ausschließlich nach vorhergegangener Fixation.

Man kann für gewisse Zwecke auch das einfach an der Luft getrocknete Präparat mit solchen färbenden Stoffen behandeln, welche das Hämoglobin nicht lösen, z. B. mit Jod-Jodkaliumlösung, wodurch das Hämoglobin bräunlich, die Kerne hellgelb, das Protoplasma der Leukocyten gar nicht gefärbt werden und z. B. kernhaltige rote Blutkörperchen leicht erkannt werden.

Eine vitale Färbung der Blutzellen im eigentlichen Sinne des Wortes läßt sich mit den bisher erprobten Farbstoffen nicht erzielen. In der lebenden Zelle unterliegen die Farbstoffe reduzierenden und oxydierenden Einwirkungen der Zellsubstanz (Ehrlich), wodurch sie farblos werden. Dies tritt z. B. bei Aufnahme des Methylenblau auf, welches durch Reduktion farblos wird, außerdem hat man Neutralrot zu Färbungen im lebenden Organismus benutzt, Stoffe, welche sich durch leichte Sauerstoffaufnahme und Abgabe sowie durch Ungiftigkeit auszeichnen.

Färbungen einzelner Zellteile, z. B. gewisser Granula in lebenden Blutzellen, sind nach Rosin und Bibergeil noch nicht ohne weiteres als wirkliche vitale Färbungen aufzufassen, sondern wahrscheinlich schon als Zeichen des beginnenden Absterbens anzusehen.

Die postvitale Färbung (Rosin und Bibergeil), d. h. die Färbung der Blutzellen nach ihrer Entnahme aus der Zirkulation vor dem völligen Absterben, wie es die Fixation bedingt, kann in verschiedener Weise ausgeführt werden.

Arnold untersuchte das frische Blut im hohlen Objektträger, nachdem es in den von ihm angegebenen feinen Holundermarkplättchen (s. o.) aufgefangen war, die vorher mit einigen Körnchen Neutralrot oder

Methylenblau bestreut waren, wobei sich zunächst gewisse Granula der Leukocyten und die Kerne der roten Zellen färben.

A. Wolff benutzte hierzu die Methode von Deetgen (s. S. 14) und fügte dem Agarsubstrat ebenfalls Methylenblau und Neutralrot zu.

Pappenheim bringt beide genannten Farbstoffe trocken auf den Objektträger, fängt das Blut mit dem Deckgläschen auf, deckt dasselbe auf den Farbstoff ein und umrandet mit Wachs gegen die Verdunstung.

Uhma bestreicht den Objektträger mit Farblösung in dünner Schicht, läßt dieselbe trocknen und bringt hierauf das Deckgläschen mit dem frischen Blutstropfen auf die getrocknete Farbstoffschicht (aus Neutralrot oder Methylenblau oder Brillant-Kresylblau).

Rosin und Bibergeil breiten ebenso gesättigte alkoholische Lösungen von Methylenazur, Kresylblau oder Toluidinblau in feinster Schicht auf dem Deckgläschen aus, lassen trocknen, breiten hierüber den Blutstropfen durch Abstreichen in dünner Schicht und untersuchen das Blut in der feuchten, gut geschlossenen Kammer (s. S. 13).

Färbungen fixierter Präparate.

a) Isolierte Färbungen mit basischen Farbstoffen, speziell mit Methylenblau, haben neuerdings für die Untersuchungen auf Malariaparasiten, für das Studium der Kernstrukturen und degenerative Veränderungen der roten Zellen, ferner bei Diabetes eine große Bedeutung erlangt.

Neben konzentrierten wässerigen Methylenblaulösungen kommen besonders solche zur Anwendung, bei welchen die Farbwirkung durch Zusatz eines Alkali erhöht ist und zwar am meisten als sog. Löfflersches Methylenblau, das in folgender Weise bereitet wird: von einer konzentrierten alkoholischen Methylenblaulösung werden 30 g zu 100 ccm einer 0,01 % Kalilauge zugesetzt.

Ferner kann durch Zusatz von 2—5 g Borax auf 100 ccm wässriger Methylenblaulösung eine sehr gut färbende Lösung hergestellt werden — Borax-Methylenblaulösung.

Diese Methylenblaulösungen dürfen nicht länger als $^1/_2$—1 Minute einwirken und müssen gut abgespült werden, bis das Präparat makroskopisch schwach grünlich gefärbt erscheint. Mikroskopisch zeigen dann die roten Blutkörper eine grünliche, die Kerne der roten, wie der weißen Zellen, ebenso die Malariaparasiten blaue Färbung und auch die degenerativen Körnchen in den roten Zellen erscheinen blau.

(Vgl. die Färbung auf Taf. I, Nr. 1 u. Nr. 5.)

Für schnelle orientierende Untersuchungen in der Praxis sind diese Färbungen, welche mit Fixation und geringsten Apparaten in kaum 5 Minuten zu erledigen sind, sehr empfehlenswert.

b) Isolierte Färbungen mit sauren Farbstoffen haben weniger Bedeutung. Sie dienen zur Färbung der roten Blutzellen und der eosinophilen Granulationen. Zur Anwendung gelangen hauptsächlich Eosinlösungen in den Stärken von 0,1—0,75 auf hundert Teile destilliertes Wasser oder auf die gleiche Menge 75 % Alkohols, dem noch 10—25 Teile Glyzerin zugesetzt sein können.

Diese isolierten Färbungen erfordern je nach der Konzentration 1—5 Minuten.

Diesebeiden wichtigsten Farbstoffe, das Methylenblau und das Eosin, welche auch bei den kombinierten Färbungen die Hauptrolle spielen, sind in größter Reinheit von der Grüblerschen Fabrik in Leipzig zu beziehen als: Methylenblau medizinale purissimum (Höchst) und Eosin A. G., ferner Eosin B. A. und Eosin rein französisch.

c) Kombinierte Färbungen. Die Farbstoffgemische, wie sie zuerst von Ehrlich für histologische Untersuchungen angegeben wurden, bezwecken durch gleichzeitige Einwirkung eines sauren und eines basischen Prinzips sowie eines, durch die Verbindung dieser Stoffe entstandenen neutralen Körpers, die verschiedenen Zellsubstanzen nach ihrer chemischen Affinität gleichzeitig durch verschiedene Farbentöne zu differenzieren.[1]) Der Typus dieser Farbmischungen ist das sog. Triacidgemisch (s. u.). Es hat sich aber im weiteren Verlaufe der Entwickelung der Färbetechnik ergeben, daß diese Mischungen doch nicht in allen ihren Komponenten gleichmäßig intensive Wirkungen erzielen, daß viemehr jedes Gemisch seine besonderen Vorzüge, z. B. das Triacid für neutrophile Granulationen aber auch wieder seine besonderen Nachteile hat, wie z. B. das Triacid gewisse basophile Substanzen nicht zu färben vermag.

Es müssen deshalb, wie schon oben hervorgehoben wurde, für eingehende Studien stets mehrere Färbungen verwendet werden und man muß wissen, welche Teile der Blutzellen mit den verschiedenen Farbmischungen besonders gut gefärbt werden.

Für den Anfänger empfiehlt es sich, die Wirkung des Farbstoffgemisches zunächst durch ein zweizeitiges Färben mit einem sauren und darauf mit einem basischen Stoffe zu studieren, wobei man sich über die neutralisierenden Wirkungen der beiden Stoffe gegeneinander in einfachster Weise orientieren kann.

Die zweizeitige Färbung läßt sich in sehr einfacher Weise und verhältnismäßig schnell durch Färbung mit Eosin und Methylenblau derartig erzielen, daß man auf das in Alkohol fixierte Präparat,

---

[1]) Über den Chemismus dieser Farbstoffmischungen siehe das betr. Kapitel in Ehrlich und Lazarus. Die Anämie. Wien 1898. Ferner: Pappenheim. Grundriß der Farbchemie zum Gebrauch bei mikrosk. Arbeiten. 1900.

welches man mit einer Klemmpinzette faßt, zuerst für drei bis fünf Minuten die 0,75 % Eosinlösung einwirken läßt, abspült und darauf für eine ganz kurze Frist mit Löfflerscher Methylenblaulösung nachfärbt, so daß das Präparat makroskopisch violett gefärbt erscheint.

Für schnelle Orientierung erhält man durch diese, in wenig Minuten auszuführende Färbung genügend gute Bilder, die Erythrocyten erscheinen rot, die Polychromatophilen erscheinen bläulich, die Kerne sind sehr gut durch das Methylenblau hervorgehoben, in vielen Fällen sind sogar die neutrophilen Granula gefärbt.

Die Färbung mit Eosin und Methylenblau nach einander hat den großen Vorteil, daß keine Farbstoffniederschläge auftreten, die beim Zusammengießen dieser sauren und basischen Stoffe leicht entstehen. Diesen letzteren Mißstand zeigten besonders die früher von Plehn, Chenzinsky u. a. angegebenen Eosin-Methylenblaugemische.

Neuerdings hat man diese Niederschläge zu verhindern und die Farbstoffe in Lösung zu halten versucht durch gewisse Zusätze, z. B. von Aceton (Michaelis) und besonders von Essigsäure (v. Willebrand, Becker u. a.).

v. Willebrand gibt folgende Methode an: Es wird eine Lösung bereitet von: 0,5 Eosin in 70 % Spiritus dilut. und konzentrierter wässriger Methylenblaulösung: āā. Dieser blauen Lösung setzt man von 1 % Essigsäure ca. 10—15 Tropfen auf 50 ccm zu, so daß ein rötlicher Farbton eintritt. Diese Lösung muß vor der Anwendung stets filtriert werden. Die roten Zellen werden hierbei rot, die Kerne dunkelblau, die neutrophilen Granula violett gefärbt.

Zur Färbung nach Michaelis sind 2 Stammlösungen erforderlich

I.	1 %ige wässrige Lösung von Methylenblau krist. chlorzinkfrei	20 ccm
	Alkohol absol.	20 „
	(2 bis 3 Wochen haltbar).	
II.	1 %ige wässrige Lösung von Eosin, chemisch rein	12 „
	Aceton pur. (56—58° Siedepunkt)	28 „

Beide Lösungen müssen in paraffinierten Flaschen aufbewahrt werden. Zur Färbung wird je 1 ccm von I. und II. zusammen gegossen, das Deckglas untergetaucht, ½—10 Minuten unter fortwährender Kontrolle gefärbt. Die Färbung ist beendet, wenn der rote Ton eben den blauen verdrängt.

Das cosinsaure Methylenblau ist von Jenner in die Färbetechnik eingeführt worden und bedeutet einen erheblichen Fortschritt gegenüber den vorher erwähnten Eosin-Methylenblau-Kombinationen,

da es durchaus konstante Resultate gibt. Nach Jenner wird der Farbstoff in der Weise hergestellt, daß 1,25 %ige wässrige Eosinlösung und 1 %ige wässrige Lösung von Methylenblau medizinale mit einander gemischt, umgerührt und 24 Stunden offen gestellt werden. Der Niederschlag wird auf dem Filter gewaschen und darauf getrocknet. Dieses pulverisierte eosinsaure Methylenblau wird zu 0.5 g in 100 ccm Methylalkohol gelöst.

Das eosinsaure Methylenblau von May und Grünwald wird in ganz ähnlicher Weise als Pulver hergestellt und in folgender Lösung angewendet:

Eosinsaures Methylenblau	1,0
Methylalkohol	100,0
Glyzerin	50,0

Diese Farbstoffe von Jenner und May-Grünwald bieten in der reinen Methylalkohollösung den Vorteil, daß die abgezogenen Blutpräparate nur lufttrocken, aber nicht fixiert zu sein brauchen, sie werden im geschlossenen Blockschälchen mit der Farblösung bedeckt und nach 2—5 Minuten mit destilliertem Wasser zu gleichem Teile verdünnt, nach weiteren 5—10 Minuten abgespült.

Die Färbung läßt besonders die Granula der Leukocyten sowie auch die Kerne sehr distinkt hervortreten und zwar erscheinen hier auch die neutrophilen Granula rötlich (s. Taf. II).

Eosinsaures Methylenblau nach Jenner wird neuerdings auch in Tabloidform von Burroughs, Wellcome & Co. hergestellt. Die Tabloids werden in Methylalkohol aufgelöst und geben durchaus gute Färbungen, so daß sie sich besonders für Reisen und für die Zwecke des Praktikers empfehlen, da sie genau abgewogen sind.

Romanowski-Ziemannsche Färbung. Die schönsten Färbungen liefern Eosin und Methylenblau in bestimmten Mischungsverhältnissen nach einer Methode, welche in unvollkommener Weise von Romanowsky angegeben und besonders von Ziemann vervollkommnet worden ist. Mit dieser Methode färben sich nicht nur die eosinophilen und neutrophilen Granulationen sehr distinkt, es kommt ferner die basische Komponente sehr viel stärker zur Geltung, als z. B. bei den Triacid-Färbungen, so daß z. B. die Leiber der Lymphocyten, Malaria-Parasiten und körnige Degenerationen der roten Zellen sehr deutlich hervortreten. Außerdem bildet sich aber bei dieser Methode ein eigenartiger färbender Körper, den Nocht als ein Oxydationsprodukt des Methylenblau erkannt und L. Michaelis als „Methylenazur“ identifiziert hat, so daß Michaelis diese Reaktion kurz als „Azurreaktion“ bezeichnet. Dieser Körper färbt das Chromatin der Zellkerne, ebenso aber auch, wie Ziemann zeigte, Chromatin ähnliche Substanzen in den

Malariaparasiten, so daß diese Färbung eine hohe Bedeutung gewonnen hat. Dieser Chromatinfarbton ist ein leuchtendes Rotviolett. In ähnlichem Ton färben sich die meisten Bizzozeroschen Blutplättchen.

Die ursprüngliche Methode von Ziemann war folgende:

eine 1% Lösung von Methylenblau med. pur. (Höchst) und

eine 0,1% Lösung von Eosin (Marke BA oder AG, Höchst)

werden im Verhältnis von 1:5 oder 1:6 sorgfältig gemischt, das Deckgläschen in einem Glasblock mit konkavem Boden mit der Präparatenseite nach unten gelegt, mit der Mischung übergossen und ca. 20 Minuten gefärbt. Vor der Herausnahme wird ein etwa gebildetes Häutchen von der Oberfläche der Mischung mit Fließpapier entfernt, da sonst Farbniederschläge entstehen.

Die neuere Methode ist folgendermaßen modifiziert:

eine Lösung von 1% Methylenblau mit 2,5 g Borax

und eine Lösung von 0,1% Eosin

werden im Verhältnis von 1:4 gemischt, auf die im Blockschälchen liegenden Gläschen gegossen. Nach fünf Minuten wird unter Wasserauffluß das irisierende Häutchen abgespült und das intensiv blau-violette Präparat in eine sehr dünne Essigsäurelösung kurz eingetaucht, so daß es rötlich erscheint, dann wieder gespült, getrocknet und in Kanada eingelegt.

Diese neueste Methode von Ziemann gibt die schönste und universellste Färbung, ist mit großer Leichtigkeit auszuführen, so daß ich sie aufs wärmste empfehlen kann.

(Vgl. die Färbungen auf Taf. I, Nr. 2; Taf. II, Taf. IV.)

Die Azurfärbungen. Es lag nahe, den bei der Romanowsky-Färbung gewissermaßen als Nebenprodukt hervortretenden Farbstoff rein darzustellen und die nicht immer gleichmäßig ausfallende Ziemannsche Färbung durch dieses Reinprodukt zu ersetzen.

Von den hierfür angegebenen Herstellungsmethoden seien als wichtigste angeführt:

Die Methode von L. Michaelis, welcher 2 gr Methylenblau medicinale in 200 ccm Wasser löst, 10 ccm einer 1/10-Normalnatronlauge zufügt und $^1/_4$ Stunde lang zum Sieden erhitzt. Darauf läßt man die Flüssigkeit erkalten, neutralisiert mit 10 ccm 1/10-Normalschwefelsäure und filtriert.

Diese Flüssigkeit ist als „Azurblau“ von Grübler zu beziehen.

Bei der **Methode von Reuter** wird eine Verbindung von Eosin mit Azur erzielt und als trocknes Pulver (ähnlich wie beim Jennerschen Verfahren) gewonnen.

Dieses (käufliche) Pulver wird zum Gebrauch nach den Vorschriften

von Reuter zu 0,2 g in 100 ccm absoluten Alkohol gelöst und hierzu 2 ccm Anilinöl hinzugefügt, wodurch die Lösung lange haltbar wird.

Zur Färbung werden 1—2 Tropfen der Lösung kurz vor dem Gebrauch zu je 1 ccm dest. Wasser zugesetzt, die Färbung dauert $^1/_2$—2 Stunden. Farbstoffniederschläge können durch schnelles Eintauchen in Alkohol beseitigt werden.

Die Methode von Leishmann ist der von Reuter sehr ähnlich, auch hier wird der Farbstoff in pulverisierter Form hergestellt und in den Handel gebracht. (Grübler.) Man kann den Farbstoff zu 0,2 g in reinem Methylalkohol lösen und das lufttrockene, nicht fixierte Präparat mit dieser unveränderten Lösung übergießen. Nach 1 Minute ist die Fixation eingetreten. Man verdünnt die Farblösung darauf durch etwa die gleiche Menge dest. Wassers und läßt das Präparat ca. 5 Minuten in dieser Mischung. Abspülen mit dest. Wasser.

Die Giemsa-Färbung. Die größte Sicherheit einer tadellosen Chromatinfärbung bietet die Methode vom Giemsa, welcher das färbende Prinzip der Romanowskyschen Färbung rein dargestellt hat. Dieser Farbstoff wird als Azur I (Grübler) bezeichnet und als Azur II eine Mischung von gleichen Teilen Azur I und Methylenblau medicinale purissimum Höchst.

Zur Ausführung der Färbung dienten ursprünglich zwei Lösungen:

I. Azur II 0,5 g. Aqu. dest. 100.

II. Eosin 0,3 g. Aqu. dest. 1000.

(Zu 100 ccm der Lösung I sind noch 10 Tropfen einer einprozentigen Kaliumkarbonatlösung zuzufügen.)

Die Herstellung des Farbgemisches geschieht, indem man in ein weites graduiertes Reagierglas mittels einer Farbpipette 1 ccm Azurlösung einträgt und hierauf unter leichtem Umschwenken des Glases von der Eosinlösung 2 ccm weniger hinzugießt, als zum Hervorrufen eines schnell entstehenden flockigen Niederschlages in dem Farbgemisch nötig ist.

Die Menge der zur Erzeugung dieses Niederschlages nötigen Eosinlösung ist durch einen einmaligen Vorversuch festzustellen, wobei man das Farbgemisch nach Hinzufügen eines jeden neuen Kubikzentimeters Eosinlösung bei schräg gegen das Licht zu haltendem Reagierglas in seiner obersten dünnsten Schicht beobachtet. Bei dem gegebenen Stärkenverhältnis der beiden Farblösungen wird 1 ccm Azurlösung etwa 12 ccm Eosinlösung hierzu erfordern.

Übergießen der Präparate mit der frisch bereiteten Farbmischung. Färbedauer 10—15 Minuten. (Zur Not genügen 5 Minuten.)

Diese etwas umständliche Methode ist neuerdings von Giemsa in folgender Weise vereinfacht worden:

Azur II 3 g
Eosin BA 0,8 „

werden durch feinstes Seidensieb zerrieben und in Glyzerin (Merck, chemisch rein 250 ccm) gelöst, was bei 60° C. zirka 1 Stunde geschieht.

Nach dem Erkalten werden 250 ccm Methylalkohol (Kahlbaum I) zugesetzt.

Von dieser Lösung verwendet man zur Färbung 1 Tropfen auf 1 ccm Aqua dest. — Man färbt 20 Minuten bis 24 Stunden.

Kräftiges Abspülen.

Diese jetzt wohl allgemein eingeführte **Giemsa-Lösung** ist ebenfalls bei Grübler, Leipzig, käuflich und wegen der leichten Ausführbarkeit der Färbung, sowie der hervorragend schönen Resultate sehr zu empfehlen.

Eosin-Azurblau-Färbung von Michaelis & Wolff. Das oben erwähnte Azurblau (s. S. 23) wird mit wässriger Eosinlösung (1:1000) im Verhältnis von 1:5 gemischt, $^1/_4$ Stunde gefärbt. Kräftig spülen.

Giemsa-Modifikation von Laveran. Der Entdecker der Malariaparasiten empfiehlt folgende Mischung:

Eosin (1:1000)	2
Aqu. destill.	8
Wässrige Lösung von Azur II (1:100)	1

Färbung 10 Minuten. Darauf Waschen in Wasser. 2—3 Minuten in 5% Tanninlösung einbringen, wiederum waschen, trocknen, einbetten.

Mischungen von Eosin und Hämatoxylin geben besonders ausgezeichnete Kernfärbungen, während die neutrophilen Zellgranulationen nicht spezifisch gefärbt werden; besonders empfehlenswert ist die Ehrlichsche Lösung:

Eosin (krist.)	0,5
Hämatoxylin	2,0
Alkohol absol.	
Aqu. destill.	
Glyzerin āā	100,0
Acid. acet. glacial.	10,0
Alaun im Überschuß.	

Färbung während $^1/_2$—2 Stunden.

(Vgl. die Färbung auf Taf. I, Nr. 3 u. 6 und Taf. II.)

Zur Darstellung von Präparaten, in welchen die Granula der Leukocyten in vortrefflicher Weise distinkt gefärbt erscheinen, eignen sich besonders die Ehrlichschen **Triacidmischungen,** zu deren Darstellung Ehrlich folgende Mischung angibt:

13—14 ccm	Orange G-Lösung,
6—7 „	Säure-Fuchsinlösung,
15 „	Aqu. destill.,
15 „	Alkohol,
12,5 „	Methylgrün,
10 „	Alkohol,
10 „	Glyzerin.

Die drei Farbstoffe werden in gesättigter wässeriger Lösung angewandt und durch längeres Stehenlassen geklärt. In der vorgeschriebenen Reihenfolge werden die Stoffe in einem und demselben Meßglase abgemessen und gründlich durchgeschüttelt.

Die Mischung hält sich gut und färbt schon in 5—15 Minuten.

(Vgl. die Färbung auf Taf. II.)

Wer die immerhin diffizile Bereitung dieser u. a. Lösungen scheut, kann dieselben fertig von der Grüblerschen Fabrik in Leipzig beziehen.

Als Spezialfärbemethoden seien noch erwähnt:

Ehrlichs Dahlia-Färbung für basophile Granulationen:

Alkohol. absol.	50,0
Aqu. destill.	100,0
Eisessig	12,5
Dahlia bis zur Sättigung.	

Färbung 4—6 Stunden. Abspülen in Wasser. Entfärben in Alkohol bis keine Farbstoffpartikel mehr abgegeben werden.

Pappenheims Pyronin-Methylgrün-Färbung für Lymphocyten und basophile Zellelemente. Es werden 2 Lösungen bereitet:

I.	Acid. carbol. liquefact.	0,25
	Aqu. destill.	100,0
	Methylgrün pur.	1,0
II.	Acid. carbol. liquefact.	0,25
	Aqu. destill.	100,0
	Pyronin pur.	1,0

15 Teile von I werden mit 35 Teilen von II gemischt, geschüttelt, filtriert und nur ganz kurze Zeit, einige Sekunden lang, gefärbt.

(Die Präparate müssen in der Hitze fixiert sein.)

Färbung mit sauren Farbstoffen nach Huber:

Die Mischung besteht aus:

Eosin	
Indulin	
Aurantia āā	2,0
Glyzerin	30

Färbung 12—24 Stunden. Abspülen in Wasser.

5. Für feinere histologische Untersuchungen, besonders für das Studium der Kernteilungen, kann man das Blut in möglichst frischem Zustande fixieren, indem man das Deckglas-Abzugspräparat in Flemingsches Chromosmiumsäuregemisch oder in konzentrierte Sublimatlösung einlegt.

Zweckmäßiger ist die Biondische Schnittmethode:

Einige Blutstropten werden frisch hervorquellend in 5 ccm einer 2% Osmiumsäurelösung aufgefangen und durch Umschütteln verteilt. Nach 24 Stunden werden einige Tropfen des Blutosmiumgemisches mit der Pipette auf eine Agarlösung übertragen, welche bei 35—37° C. verflüssigt wird. Hierin wird das Blutosmiumgemisch verteilt, das Ganze in Kästchen ausgegossen, mehrmals in 85% Alkohol gehärtet, geschnitten und gefärbt.

Weniger umständlich ist die Schnittmethode nach P. Grawitz: Ein oder mehrere große Tropfen Blut läßt man direkt aus dem Ohrzipfel in ein untergehaltenes Gläschen mit Flemmingscher Lösung fallen, worin sich die Tropfen sogleich fest zusammenballen. Nach 24 Stunden werden die Coagula mehrere Stunden lang in fließendem Wasser gewaschen, dann in Alkohol gehärtet, darauf in Paraffin eingebettet, geschnitten und in der gewöhnlichen Weise gefärbt, ausgewaschen, in Alkohol und darauf in Xylol übertragen und schließlich in Kanadabalsam eingedeckt.

Besonders leukämisches Blut hat mir mit dieser Methode sehr schöne Resultate gegeben. Als kernfärbendes Mittel ist Saffranin in wässeriger Lösung empfehlenswert. Der Chromatingehalt der Kerne, Mitosen usw. sind an feinen derartigen Schnitten vortrefflich zu studieren.

C. Die Untersuchungen auf Mikroorganismen.

1. Die Blutentnahme. Der Nachweis von Bakterien kann nur in seltenen Fällen, z. B. wenn es sich um Milzbrandbazillen-Infektion oder um Recurens-Spirillen handelt, in frischen Blutpräparaten geführt werden.

Auch fixierte Trockenpräparate, welche mit bakterienfärbenden Farbstoffen, wie Methylenblau, Fuchsin usw. behandelt sind, geben selten eindeutige Befunde. Bakterien können hierbei leicht durch kleine Zerfallskörperchen im Blute vorgetäuscht werden, welche, wenn sie aus Kernsubstanz bestehen, ebenso wie die Bakterien Affinität zu basischen Farbstoffen haben. Am ehesten kann es gelingen, gewisse charakteristische Bakterienformen, wie den Diplococcus Pneumoniae durch einfache Färbung nachzuweisen, einzelne Kokken dagegen und auch kleine Stäbchen sind schon oft fälschlich aus den erwähnten Partikelchen diagnostiziert worden und haben zu zahlreichen Irrtümern Veranlassung gegeben.

Es muß deshalb für exakte Untersuchungen die Übertragung von nicht zu kleinen Blutquantitäten auf tote oder lebende Nährmedien gefordert werden.

Zu diesem Zwecke eignen sich ganz besonders Venenpunktionen, bei denen man das Blut direkt auf die unter die Kanüle gehaltenen Gläschen oder Schalen mit Agar, Bouillon usw. tropfen läßt, so daß eine Verunreinigung durch Keime der Luft, der Haut oder der Instrumente nahezu ausgeschlossen ist.

Zur subkutanen oder intraperitonealen Injektion der Tiere setzt man an die eingestochene Kanüle eine sterile Injektionsspritze und injiziert deren Inhalt unmittelbar nach dem Ansaugen des Blutes in die Spritze.

Legt man Gewicht auf Gewinnung des Blutes aus dem Kapillargebiet, so kann man unter allen Kautelen der Sterilisation den Schröpfapparat anwenden. Ich verwende hierfür anstatt des Schröpfschneppers eine leicht zu sterilisierende Lanzette, mit der ich die Haut in einem kleinen Umkreis stichele, so daß kleine Blutströpfchen hervortreten, worauf in der bekannten Weise ein steriles Gläschen als Sauger aufgesetzt wird.

Immer wird man berücksichtigen müssen, daß die Haut nach aller Erfahrung äußerst schwierig sicher steril zu machen ist.

2. Die Überimpfung des Blutes kann erstens auf lebende Tiere in der angebenen Weise mittels Einspritzung des frisch aus der Vene extrahierten Blutes vor dem Eintritt der Gerinnung in den Tierkörper erfolgen.

Zweitens und für die Mehrzahl der Fälle kommt die Überimpfung auf tote Nährböden in Frage. Es ist nun von allergrößter Wichtigkeit, bei diesen Überimpfungen so zu verfahren, daß möglichst günstige Entwickelungsbedingungen für die Bakterien geschaffen werden, damit man nicht nur aus positiven Kulturergebnissen positive Schlüsse auf die Natur der Krankheit ziehen kann, sondern, was ebenso wichtig ist, auch aus negativen Kulturversuchen den wirklich sicheren Schluß ziehen kann, daß die vermutete bakterielle Infektion des Blutes nicht vorhanden ist.

Die Schwierigkeit liegt hierbei in dem Umstande, daß das Blut selbst baktericide Eigenschaften besitzt, sodaß bei Übertragung zu großer Blutmengen auf die Nährböden eine Behinderung der Entwickelung resp. des Wachstums der Bakterien zu befürchten ist. Andererseits liegt bei Überimpfung zu kleiner Blutmengen immer die Gefahr vor, daß in solchen kleinen Mengen zufällig keine Bakterien enthalten gewesen sind.

Diesem Übelstande ist man dadurch begegnet, daß man mittlere Mengen von 1—3 ccm Blut z. B. bei Typhus, Pneumonie, Sepsis in Erlenmeyersche Kölbchen mit 300—500 ccm Nährbouillon fließen

läßt, schüttelt und durch diese starke Diluierung die baktericide Wirkung des Blutes aufhebt.

Umgekehrt aber empfiehlt z. B. Schottmüller große Quantitäten Blut von 20 ccm auf sechs bereit gehaltene flüssige Agargläser zu verteilen und Platten zu gießen, da sich in dieser größeren Menge Blut immer eine gewisse Zahl widerstandsfähiger Keime finden wird.

Mit beiden Methoden erhält man gute Resultate, die erstere eignet sich mehr bei Verdacht auf Sepsis, Eiterungen, Rotz, Pneumonie-Infektion, Pest, Milzbrand, die letztere mehr bei Typhus (vgl. das Nähere im Kap.: Infektionskrankheiten).

3. Bakteriologische Untersuchungen des Leichenblutes sind in ihren Resultaten stets mit Vorsicht aufzunehmen, da bereits in der Agone Einwanderungen verschiedener Bakterien, speziell aus dem Darm in das Blut erfolgen können. Neuerdings empfiehlt u. a. Canon an der Leiche aus einer peripherischen Vene Blut zu entnehmen und glaubt, daß beim Befunde von Eiterbakterien positive Schlüsse auf eine intra vitam bestandene Sepsis zu ziehen sind.

4. Für den Nachweis von Malariaparasiten kommt in erster Linie die Untersuchung des frischen, sorgfältig (siehe oben) präparierten Blutstropfens in Betracht. Besonders beachtenswert sind die endoglobulären pigmentierten Parasiten, welche auch bei geringer Übung schwer mit Kunstprodukten verwechselt werden können. Schwieriger sind die kleinen unpigmentierten Formen zu erkennen, besonders muß man sich hüten, Kontraktilitätserscheinungen an den roten Blutkörperchen (sog. Vakuolenbildungen) für Parasiten zu halten.

Sehr zweckmäßig und für biologische Studien der Parasiten unentbehrlich ist die Beobachtung in der erwärmten Kammer, wo die Bewegung des ganzen Parasiten und die endocellulären Pigmentbewegungen fortgesetzt zu verfolgen sind. Es sei jedoch ausdrücklich darauf hingewiesen, daß diese Bewegungen wenigstens einige Zeit lang auch am gewöhnlichen, nicht erwärmten Präparate zu beobachten sind.

Erfahrungsgemäß erfordert das Auffinden von Malariaamöben, besonders bei den milden Fiebern unserer Gegenden, und wenn die Erkrankung noch frischen Datums ist, viel Geduld und Zeit.

Zur Fixation der Trockenpräparate genügt absol. Alkohol während fünf Minuten.

Die Färbung der Malariaparasiten wird fast ausschließlich durch Methylenblau bewirkt.

Man färbt entweder mit Methylenblau in wässeriger Lösung oder besser mit Löffler'schem Methylenblau resp. mit Borax-Methylenblau

(s. S. 19) isoliert, wobei die roten Blutkörperchen grün und die Parasiten blau erscheinen.

Schöner wird der Kontrast, wenn man zweizeitig mit Eosin und Methylenblau oder mit einer Mischung dieser Farbstoffe (s. o.) färbt.

Am meisten Beachtung verdient jedoch die Romanowsky-Ziemannsche Färbung, sowie die übrigen, oben beschriebenen Azur-Eosin-Gemische, mittels deren in den sich entwickelnden Parasiten Chromatinsubstanzen mit einem Karminfarbenton gefärbt werden, während der Parasit im übrigen blau, die roten Blutkörperchen rot erscheinen.

(Vgl. die Abbildungen auf der Malariatafel Nr. VI.)

III. Kapitel.

Die physikalisch-chemischen Untersuchungsmethoden.

---

1. Die Blutkörperchenzählungen.

Zur Zählung der Zellen des Blutes kommen heute vorzugsweise die nach den Prinzipien von Thoma-Zeiß konstruierten Apparate in Frage.

Zunächst muß das Blut mit einer für die Zellen indifferenten Flüssigkeit verdünnt werden. Hierzu dient die sog.

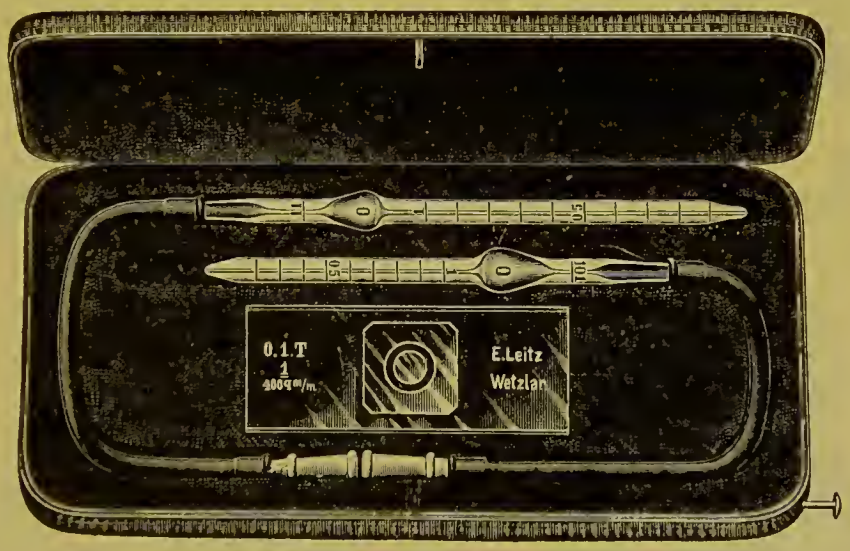


Fig. 10. Zählapparat für rote und weiße Blutkörperchen.

physiologische Kochsalzlösung, d. h. 0,9 NaCl : 100 Aqu. dest. oder die Pacinische Flüssigkeit:

Hydrarg. bichlor.	2,0
Natr. chlorat.	4,0
Glyzerin	26,0
Aqu. destill.	226,0

oder die Hayemsche Flüssigkeit:

Hydrarg. bichlor.	0,5
Natr. sulfuric.	5,0
Natr. chlor.	1,0
Aqu. destill.	200,0

oder die Toissonsche Flüssigkeit:

Aqu. dest.	160 ccm
Neutr. Glyzerin	30 „
Natriumsulphat.	8 g
Natr. chlorat.	1 g
Methylviolett	0,025 g

Diese dient gleichzeitig zur Verteilung der roten und zur leichteren Erkennung der weißen Blutkörperchen, die violett gefärbt erscheinen, doch kann man dasselbe in einfacherer Weise erreichen, wenn man zur physiologischen Kochsalzlösung (s. o.) etwas wässerige Methylviolettlösung hinzusetzt und vor dem Gebrauch filtriert.

I. Akt: Füllung der Mischpipette. Zur Zählung der roten Zellen läßt man nach Einstich in die Haut einen großen Tropfen Blut heraustreten und saugt in die Spitze (*S*) der Mischpipette bis zur Marke

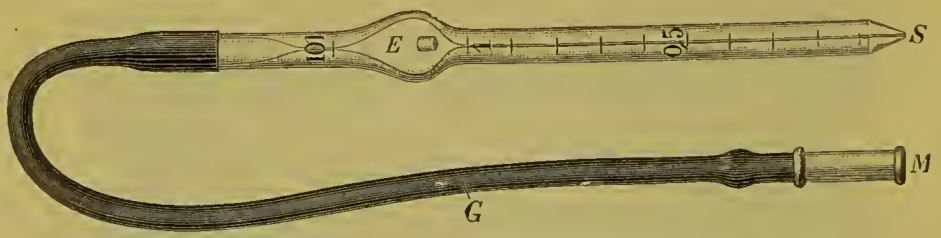


Fig. 11. Mischpipette für rote Blutkörperchen nach Thoma.

0,5 oder 1 Blut auf, indem man das Mundstück (*M*) in den Mund nimmt und vorsichtig durch den Gummischlauch (*G*) aspiriert. Darauf entfernt man mit dem Finger (nicht mit Fließpapier) etwaiges Blut von dem Ende der Mischpipette und saugt darauf von der Mischungsflüssigkeit bis zur Marke 101. Wichtig ist, daß die Blutsäule in dem kapillaren Ende der Mischpipette kontinuierlich angesaugt wird und keine Luftbläschen enthält, letztere dürfen auch beim Ansaugen mit der Mischungsflüssigkeit nicht auftreten. Durch leichtes Schütteln während dieses letztgenannten Aktes muß das Blut durch Bewegung des Glaskügelchens in der Ampulle (*E*) gut verteilt werden.

Ein viel empfundener Übelstand beim Füllen der Mischpipette beruht in der Schwierigkeit, das Ansaugen des Blutes und der Mischflüssigkeit in wirklich exakter Weise bis genau zu den Grenzmarken auszuführen.

Diesem Übelstande ist durch den Präzisionssauger von Wieck abgeholfen worden, bei welchem der Gummischlauch auf einer geraden festen Unterlage durch eine vor- und rückwärts bewegliche Feder komprimiert und dadurch die Luft angesaugt wird. Dieser Apparat, der sich auch zur Füllung von Hämoglobinometern (s. u.) nach Sahli, Gowers usw. eignet, vermeidet die Verwendung des Mundes des Untersuchens zum Saugen, läßt mit größter Präzision die Blut- und Wassersäule genau bis zur gewünschten Grenze steigen und ist daher sehr zu empfehlen.

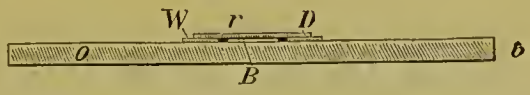
Fig. 12. Präzisionssauger nach Wieck.

In ähnlicher Weise ist von Galli eine Schraubenvorrichtung konstruiert worden, welche auf das obere Ende der Mischpipette aufgesetzt wird. Durch Drehen der Schraube wird ein Stempel gehoben, welcher somit ansaugend wirkt. (Apparat bisher nicht käuflich.)

II. Akt: Die Füllung der Zählkammer. Auf der Zählkammer wird das verdünnte Blut in einer planparallelen Schicht ausgebreitet, deren Dimensionen genau berechnet sind.

Dies wird dadurch erreicht, daß auf einem Objektträger (*O*) eine Platte mit kreisförmigem Ausschnitte (*W*) befestigt ist, innerhalb deren eine Platte von geringerer Dicke (*B*) aufgekittet ist.

Durch Auflegen eines plangeschliffenen Deckglases (in der Figur mit *D* bezeichnet) auf die äußere Platte erhält man zwischen dem Deckglase und der inneren Platte *B* eine planparallele Schicht, deren Dimensionen sich genau bestimmen lassen, und es handelt sich nun darum, diese Schicht mit der Blutmischung richtig zu füllen, d. h. so, daß die ganze Schicht ausgefüllt, aber das Deckglas doch so fest aufliegt, daß der Raum nicht etwa durch Elevation des Deckglases zu groß wird.



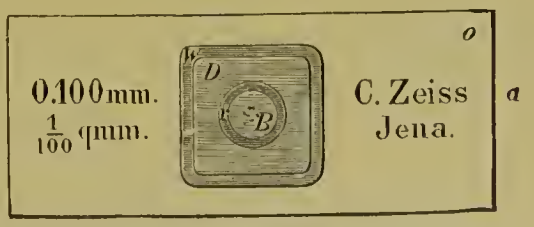


Fig. 13. Zählkammer.
a Aufsicht. *b* Durchschnitt.
(2/3 natürl. Größe.)

Zu diesem Zwecke wird nach richtiger Füllung und Mischung des Blutes in der Mischpipette zunächst eine kleine Menge Flüssigkeit ausgeblasen und sodann ein Tropfen von mittlerer Größe auf die innere Zählplatte gebracht.

Über die äußere Platte wird nunmehr das Deckgläschen gelegt, welches bei richtiger Ausführung so fest auf dem Glasrahmen liegen muß, daß die Newtonschen Farbringe erscheinen.

Beim Auflegen des Deckglases ist ferner darauf zu achten, daß keine Flüssigkeit zwischen die beiden Flächen eindringt. Da zwischen der inneren Platte, der sog. Zählplatte, und dem Ausschnitte der äußeren Platte sich eine ziemlich breite ringförmige Rinne befindet, so läßt sich das Eindringen der Flüssigkeit zwischen Deckglas und äußerer Platte leicht vermeiden.

III. Akt: Das Zählen der roten Blutkörperchen. Die Zahlen selbst werden in dem durch Netzteilung markierten, zentralen Teile der Zählplatte, deren Einteilung die Abbildung zeigt, in folgender Weise ermittelt:

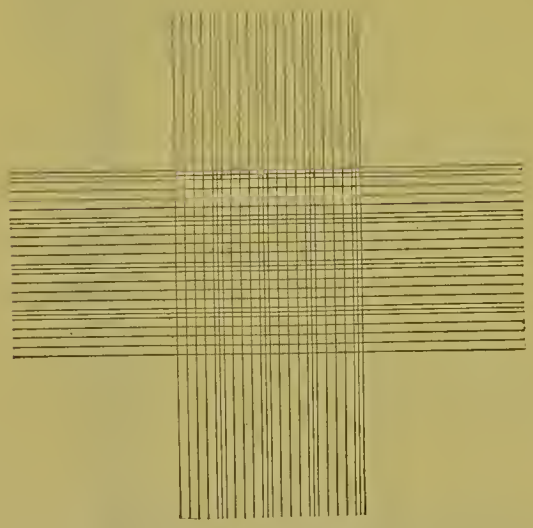


Fig. 14. Netzteilung nach Thoma. (20mal vergrößert.)

Die Zählkammer wird hierzu mit ihrer Mitte unter dem Mikroskop eingestellt (Zeiß, Objektiv DD, Leitz, Nr. 6), so daß das Fadenkreuz und die auf demselben liegenden Blutzellen deutlich zu erkennen sind. Jedes der großen Quadrate bildet den 4000. Teil eines Kubikmillimeters, man zählt am besten Gruppen von 16 Quadraten hintereinander durch, notiert die gefundene Zahl und nimmt den Durchschnitt von mehreren solchen Zählungen.

Hat man das Blut bis zur Marke 1 aufgesogen, also auf 1:100 verdünnt, so ist die Berechnung:

$$\frac{x.100.4000}{16},$$

hat man bis 0,5 aufgesogen, so muß mit 200 multipliziert werden.

Eine gewisse Übung und große Exaktheit in der Ausführung aller Einzelheiten sind unbedingtes Erfordernis zur Erlangung richtiger Zahlenwerte.

Die normale Zahl des r. Bl. in Kubikmillimeter beträgt:

5 Millionen beim Mann,
4,5 „ „ Weibe.

Die größte Sauberkeit muß bei dem Behandeln der Mischpipette und der Zählkammer vor und nach dem Gebrauche obwalten. Die Mischpipette muß alsbald nach dem Gebrauche mit Wasser durchgespült werden, alsdann zieht man Alkohol auf.

bläst ihn aus, hinterher zieht man Äther auf und entfernt ihn mit einem Gebläse, nicht durch Blasen mit dem Munde, da alsdann Feuchtigkeit in den Apparat gelangt. Wo ein Wärmeschrank vorhanden ist, kann man die Pipette hierin trocknen. Vor jedem Gebrauche muß man prüfen, ob die Ampulle absolut trocken ist, was sich an dem Klappern des Glaskügelchens verrät.

Ist in der Kapillare oder der Ampulle der Pipette Blut koaguliert und durch Blasen nicht zu entfernen, so ist es am besten, sie in Kalilauge zu legen und zu erwärmen, darauf die gelösten Gerinnsel auszublasen.

Die Zählkammer darf nicht mit Alkohol, Äther, Xylol u. a., sondern nur mit Wasser gereinigt werden.

b) Zur Zählung der Leukocyten kann dieselbe Mischpipette und Zählkammer wie für die roten Blutkörperchen benutzt werden. Als Mischungsflüssigkeit dient die Toissonsche Mischung oder 0,9% NaCl-Lösung mit Methylviolett (s. o.). Man kann hiermit hintereinander mit derselben Kammerfülluug die roten und weißen Zellen zählen. Wegen der Spärlichkeit der letzteren empfiehlt es sich, größere Reihen von Quadraten zu durchzählen oder bei bestimmter Okulareinstellung und bestimmtem Objektiv den Inhalt des Gesichtsfeldes an Quadraten zu berechnen und die Leukocyten gesichtsfeldweise zu zählen, worauf bei der Berechnung des Resultates der Inhalt des Gesichtsfeldkreises als Divisor zu nehmen ist.

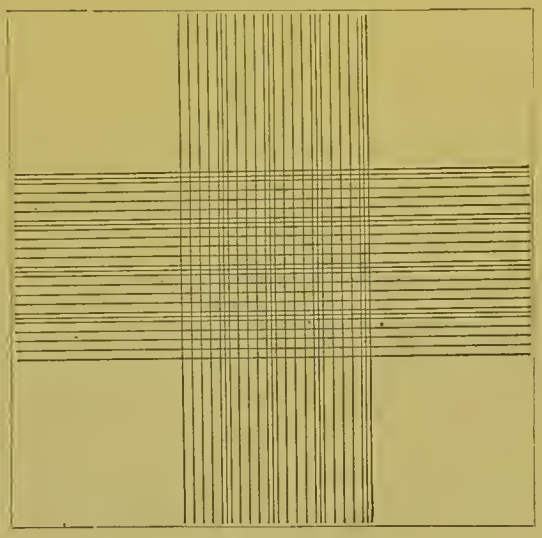


Fig. 15. Netzteilung nach Zappert.

Zweckmäßiger ist es, besondere Mischpipetten für die Leukocytenzählung zu gebrauchen, bei welchen das Blut weniger stark verdünnt wird und daher in der Raumeinheit größere Mengen von Leukocyten gezählt werden können. Man benutzt hierzu Pipetten mit kleinerer Ampulle, welche auf eine Verdünnung von 1 : 10 oder 1 : 20 abgemessen sind, und benutzt als Mischungsflüssigkeit eine 0,3% Essigsäurelösung, in welcher die roten Blutkörperchen aufgelöst werden, so daß die weißen leicht erkennbar und zählbar werden.

Die normale Zahl der Leukocyten im Kubikmillimeter beträgt 5000—10000.

Von Zappert und Elzholz ist die Zählkammer dadurch vergrößert worden, daß eine äußere Umrandung des Thomaschen Netzes ausgeführt ist, wodurch, wie die Abbildungen zeigen, die innern 400 Qua-

drate der Thomaschen Einteilung verneunfacht sind. Bei der Neigung der Leukocyten, sich gruppenweise zusammenzuballen, ist es natürlich sehr nützlich, diese neunmal vergrößerten Flächen bei schwächerer Vergrößerung durchzuzählen. Die Berechnung der Zahlen bleibt im Prinzip immer wie oben. Die gefundene Zahl ist mit der Verdünnungszahl (10 oder 20) zu multiplizieren, außerdem mit dem Inhalt des Quadrates: 4000 und dann durch die Gesamtsumme der gezählten Quadrate zu dividieren.

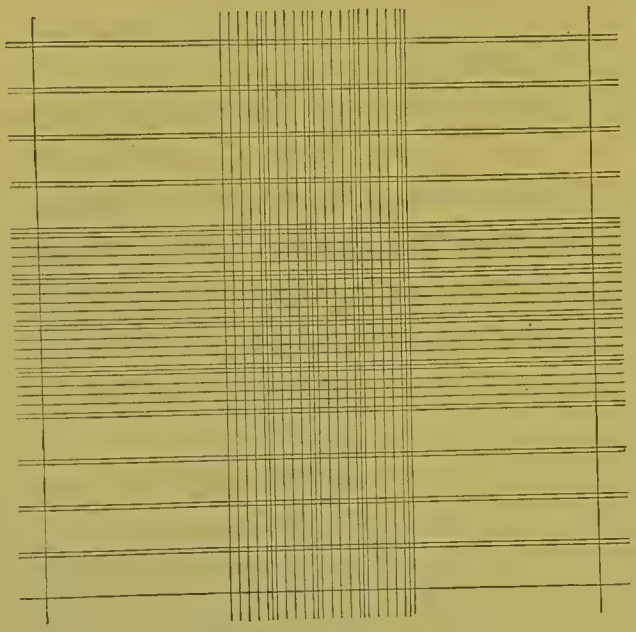


Fig. 16. Netzteilung von Elzholz.

Die Zählung der einzelnen Leukocyten und die Berechnung ihrer Verhältniszahlen geschieht am ausgestrichenen und gefärbten Präparate unter Benutzung eines verschiebbaren Objekttisches, der durch Gradeinteilung eine genaue Berechnung des untersuchten Quadrates ermöglicht. Derartige Apparate werden von den Firmen Zeiß und Leitz geliefert.

Zur isolierten Zählung der eosinophilen Zellen empfiehlt Zappert, zu einer Menge von 5 ccm frischer 1% Osmiumsäurelösung 4—5 Tropfen einer Mischung von:

Aqu. dest.
Glyzerin āā: 10,0
1% wässeriger Eosinlösung 5,0

hinzuzusetzen, durchzuschütteln und als Mischungsflüssigkeit für den Zählapparat zu benutzen. Die schnelle Härtung und Färbung der Leukocyten läßt dann die eosinophilen Zellen mit roter Granulation deutlich in der Zählkammer hervortreten.

2. Die Bestimmung des spez. Gewichtes des Blutes.

Die Ermittelung des spez. Gewichtes des Blutes bildet seit langem die sicherste und leichtest auszuführende Methode der Bestimmung der Konzentration des Blutes.

An großen Quantitäten defibrinierten Blutes (Aderlaß) wird die Dichte einfach durch Einsenken eines Aräometers bestimmt, oder durch Abwägen eines bestimmten Volumen Blut in einem Glase bei bestimmter Temperatur, nachdem zuvor

das Gewicht desselben Volumen destillierten Wassers bei derselben Temperatur bestimmt ist (ältere Methode von Beequerel und Rodier u. a.).

An kleinen Quantitäten Blut:

a) Die Methode von Schmaltz mittels Kapillarpyknometer: Ein Glasröhrchen (nach Art der Lymphröhrchen) mit offenen, sorgfältig abgeglätteten Enden wird leer, dann mit destilliertem Wasser bei 15° C. gewogen und das Wassergewicht notiert. Nachdem das Röhrchen getrocknet ist, wird es mit Blut (aus Hautschnitt oder Punktionskanüle, s. o.) gefüllt, sauber abgewischt und gewogen. Das absolute Blutgewicht durch das Wassergewicht dividiert, gibt das spez. Gewicht.

Die Röhrchen dürfen nicht unter 0,2 g Blut fassen, die Abwägung muß auf einer guten chemischen Wage geschehen, die auf $^1/_{10}$ Milligramm genau wiegt.

Bei einiger Übung leistet die Methode Vorzügliches, speziell empfiehlt sie sich für Experimente im Laboratorium.

b) Die Methode von Hammerschlag: Durch Mischung von Chloroform (spez. Gew. 1,485) und Benzol (spez. Gew. 0,88) wird in einem zylindrischen Standgefäß eine Flüssigkeit vom spez. Gewichte von ca. 1,050 hergestellt und durch Eintauchen eines Normalaräometers gemessen. Darauf läßt man aus einem Hautschnitt Blut in die an beiden Enden offene Glasröhre (s. S. 11) eintreten, läßt aus dieser einen Tropfen Blut in das Chloroform-Benzolgemisch fallen und beobachtet, ob er steigt, d. h. spezifisch leichter ist, oder ob er fällt, d. h. schwerer ist. Im ersteren Falle gießt man etwas Benzol, im letzteren Falle Chloroform hinzu, läßt die Flüssigkeiten durch vorsichtiges Neigen des Gefäßes sich innig vermischen und bestimmt, wenn der Blutstropfen mitten in der Flüssigkeit ohne zu steigen oder zu sinken verharrt, durch Einsenken des Aräometers das spez. Gewicht. Bequemer ist es, wenn man mehrere Standgefäße mit verschieden schweren Mischungen nacheinander mit Blutstropfen beschickt.

Diese Methode ist für klinische Zwecke ausreichend exakt, falls die Ausführung schnell geschieht, so daß der Blutstropfen kein Wasser abgibt (Zuntz). Sie eignet sich wegen ihrer Einfachheit und weil sie keine größere Übung verlangt, für Untersuchungen am Krankenbette, in der Sprechstunde, auf Reisen usw.

c) Weniger zweckmäßig sind die Methoden, bei welchen der Blutstropfen in andere Flüssigkeitsmischungen, z. B. Wasser und Glyzerin (Roy) oder Gummiarabikumlösung von verschiedener Konzentration (Fano) gebracht und im übrigen wie bei b) verfahren wird.

Das normale spezifische Gewicht des Blutes ist:

bei Männern 1055—1060,

„ Frauen 1050—1056.

3. Bestimmung des Trockenrückstandes.

Seit den ersten modernen Blutuntersuchungen als zweifellos exakte Methode zur Ermittelung des Wassergehaltes, d. h. der Konzentration des Blutes in Gebrauch.

Für diese Bestimmungen benutzt man kleinere gläserne Wiegeschälchen mit hermetisch schließendem Deckel, deren Gewicht vorher auf einer chemischen Wage exakt bestimmt wird.

Alsdann fängt man für diese Bestimmungen ein nicht zu kleines Quantum Blut, am besten ca. 1—2 ccm aus der punktierten Vene in dem Wiegeschälchen auf und bestimmt nach sorgfältigem Abwischen der Außenwände des Gläschens das Gewicht des feuchten Blutes auf der Wage, indem man das gefüllte Schälchen abwiegt und das Leergewicht subtrahiert.

Nunmehr wird nach Abhebung des Deckels das Blut im Vakuum über Schwefelsäure oder Chlorcalcium getrocknet, bis die getrocknete Masse glashart vom Boden des Gefäßes abspringt, was bei 1—2 ccm Blut etwa 2—3 Tage zu dauern pflegt. Das trockene Blut wird gewogen und seine prozentische Menge berechnet.

Man kann das Blut auch bei 67° C. im Brutschrank trocknen (Stintzing), doch ist diese Methode nicht völlig exakt.

Die Trockenrückstände betragen beim Gesunden 21—22 %.

4. Stickstoffbestimmungen.

Zur Ermittelung der Konzentration des Blutes kann endlich noch die quantitative Analyse der Eiweißkörper herangezogen werden, indem man den im Blute enthaltenen Stickstoff ermittelt und durch Multiplikation mit 6,25 nach Analogie anderer Eiweißbestimmungen den Eiweißgehalt berechnet.

Hierbei ist zu berücksichtigen (v. Jaksch), daß geringe Mengen von N im Blute nicht auf Eiweißkörper, sondern auf Extraktivstoffe zu beziehen sind. Die Analysen sind daher immer nur mit Vorsicht zu verwerten, da bei manchen pathologischen Zuständen, z. B. Nierenkrankheiten der Extraktiv-N in unkontrollierbarer Weise gesteigert sein kann.

Die Bestimmung selbst geschieht derart, daß man eine kleine Quantität Blut im Wiegegläschen abwiegt und sorgfältig mit destilliertem Wasser in einen Kolben spült, worauf der Nachweis des N in der von Kjeldahl angegebenen Weise erfolgt. Als noch zweckmäßiger habe ich es gefunden, kleine Düten von Staniol mit etwas getrocknetem Sande abzuwiegen, dann in den Sand einige Tropfen Blut fallen zu

lassen, worauf die Stanioldüte geschlossen und sofort das Gewicht des Blutes bestimmt wird. Die Düte wird dann in gewöhnlicher Weise im Kjeldahl-Kolben verbrannt. (Vgl. die Lehrbücher der physiologischen Chemie von Hoppe-Seyler, Thierfelder, Salkowski, Kossel u. a.).

Der N-Gehalt beim Gesunden beträgt: 3,5—3,7 %.

5. Hämoglobinometrie.

Die Hämoglobinmesser älterer Konstruktion beruhen auf Vergleichung der Färbekraft des in bestimmter Proportion verdünnten Blutes mit empirisch hergestellten Normalfarben, die einem bestimmten Hb-Gehalt entsprechen. Die Fehler dieser Apparate sind erheblich und im Einzelfalle schwer kontrollierbar. Bessere Resultate geben die Methoden, bei welchen das Hb vor der Untersuchung in eine CO-Verbindung übergeführt und mit geaichten CO-Hb-Lösungen verglichen wird.

Noch praktischer ist es, durch Zusatz von Salzsäure eine salzsaure Hämatinverbindung herzustellen, die eine sehr gleichmäßige Färbung zeigt und leicht mit einer Standardlösung verglichen werden kann (s. u. Apparat von Sahli).

Der Hb-Gehalt beim Gesunden beträgt: 13—14 %.

a) Die Hämoglobin-Skala von Tallquist. Das einfachste Prinzip, die Färbekraft des Blutes zu messen, ist von Tallquist in folgender Weise für die Praxis ausgeführt. In einem Buche, welches mit Filtrierpapierblättchen ausgestattet ist, findet sich eine empirisch bestimmte farbige Skala, welche die Nüancen des Blutrotes in verschiedenen Abstufungen zeigt, in der Stärke von 10—100 % Hb steigend.

Es wird nun mit einem Filtrierpapierblatt ein Tropfen Blut aufgefangen, der sich spontan in dem Papier verteilt und nach Eintrocknung in seiner Färbung mit der Skala verglichen wird. Nach meiner Erfahrung ist es zweckmäßig, den runden Blutfleck nach der Eintrocknung mit einer Schere auszuschneiden und direkt auf die Farbskala zu legen, wodurch die Farbvergleichung noch genauer wird.

b) Bei dem **Hämoglobinometer von Gowers**[1]) wird eine kleine Quantität Blut (2,02 ccm) mit einer Pipette angesaugt, in ein graduiertes zylindrisches Gläschen eingeblasen, mit destilliertem Wasser die Pipette ausgespült und das Blut so weit verdünnt, bis seine Farbe genau derjenigen entspricht, welche die in einem zugeschmolzenen Gläschen ent-

[1]) Für die praktische Benutzung dieses und der folgenden Apparate werden von den Fabrikanten genaue Gebrauchsanweisungen beim Bezuge der Apparate mitgeliefert, so daß hier nur das Prinzip erläutert wird.

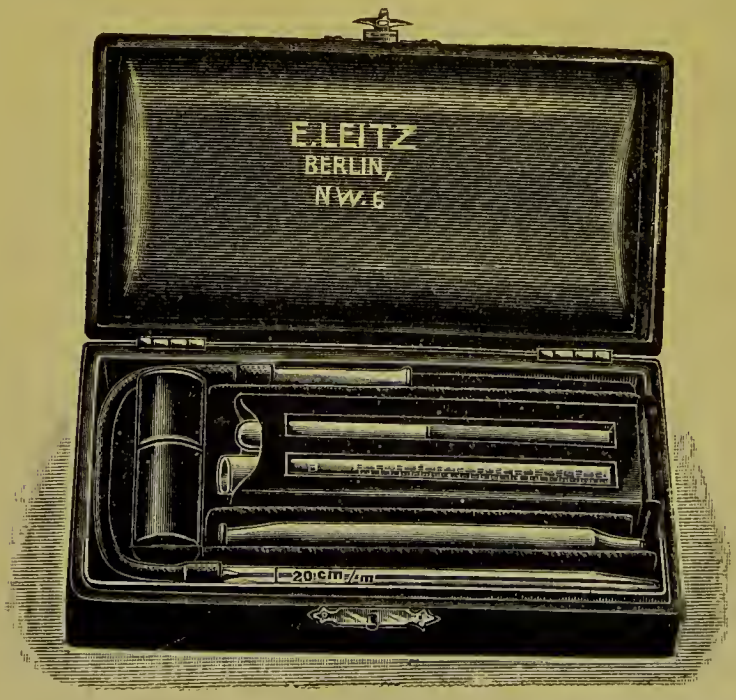
haltene Karminpikrokarmingelatine (= 1 % wässriger Lösung normalen Blutes) zeigt. An der Skala des Mischgläschens kann man ohne weiteres in Prozenten den Hb-Gehalt des Blutes ablesen.

Fig. 17. Hämoglobinometer von Gowers.

Die Farbvergleichung geschieht, indem man die Gläschen gegen einen weißen Hintergrund betrachtet.

c) Das Hämometer von Sahli dürfte von allen bisherigen, für klinische Zwecke erfundenen Apparaten die sichersten Resultate geben.

Das Prinzip des Verfahrens besteht darin, daß eine abgemessene Menge des zu untersuchenden Blutes mit der zehnfachen Menge verdünnter Salzsäure von bestimmter Konzentration gemischt wird, wobei sich die Mischung durch Bildung einer salzsauren Hämatinverbindung braun färbt, und daß diese Mischung hierauf in einem graduierten Gläschen so weit mit Wasser verdünnt wird, bis sie in ihrer Färbung



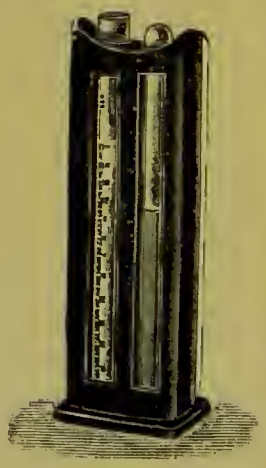


Fig. 19.

Fig. 18 u. 19. Hämometer nach Sahli.

in durchfallendem Lichte der Nüance einer dem Instrumente beigegebenen Standardlösung entspricht, welche das nämliche Blutderivat in bestimmter Verdünnung enthält. Aus dem Grad der zur Herstellung der Farbengleichheit nötigen Verdünnung wird auf den Gehalt des Blutes an Farb-

stoff geschlossen. Es hat dieses Prinzip vor den bisher üblichen Methoden der klinischen Hämoglobinbestimmungen, so auch vor dem Gowerschen und Fleischl-Miescherschen Verfahren den Vorteil, daß sich die Farbenvergleichung auf chemisch und farblich völlig übereinstimmende Substanzen bezieht, wodurch unter voller Ausnutzung der Farbenempfindlichkeit des Auges ein hoher Grad von Genauigkeit erreicht wird. Auch bedingt diese Einrichtung den Vorteil, daß die Untersuchung in jedem beliebigen Lichte vorgenommen werden kann, da die Art der Beleuchtung bei der Identität der verglichenen Farbstoffe keinen Einfluß auf das Zustandekommen der Farbengleichheit hat. Außerdem zeichnet sich das neue Instrument vor dem Gowerschen Hämoglobino-

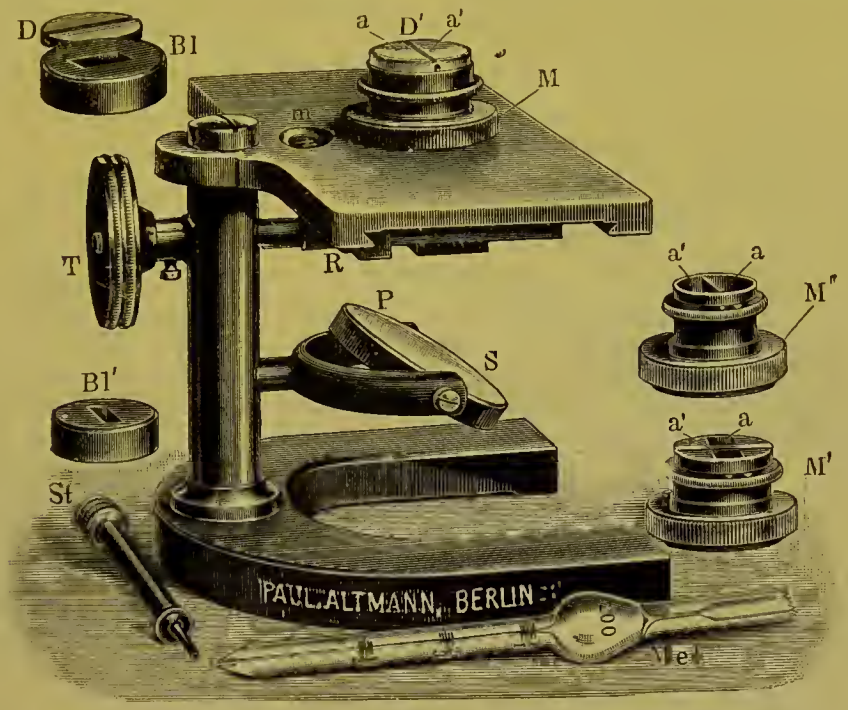


Fig. 20. v. Fleischls Hämometer, von Miescher verbessert.

meter durch die Haltbarkeit der Standardlösung aus. Im übrigen ist das Verfahren der kolorimetrischen Vergleichung im wesentlichen das nämliche wie beim Gowerschen Hämoglobinometer.

Aus eigener Erfahrung kann ich dies Instrument, dessen Handhabung, wenn man sich an die Gebrauchsanweisung hält, sehr einfach ist, für die Zwecke der Praxis durchaus empfehlen.

d) Das Fleischlsche Hämometer, von Miescher verbessert, besteht aus den zur Blutentnahme nötigen Apparaten und einem nach Art des Thoma-Zeißschen Melangeurs konstruierten Mischgefäß, in welchem das Blut auf $^1/_{200}$, $^1/_{300}$, $^1/_{400}$ verdünnt werden kann. Als Verdünnungsflüssigkeit dient eine filtrierte 1 $^0/_{00}$ Na. karbon.-Lösung.

Die zweiteilige Untersuchungskammer des Apparates wird in der

einen Hälfte mit reinem Wasser, in der anderen mit der Blutlösung beschickt, so daß beiderseits ein konvexer Meniskus über der Oberfläche überragt und hiernach das Deckglas in der Richtung der Kammerscheidewand unter Vermeidung von Luftbläschen auf die Oberfläche der Kammer geschoben.

Die Untersuchung an dem Instrumente soll in einem völlig dunklen Raume, bei Tage in einer Dunkelkammer unter Benutzung eines Argand-Gasbrenners oder einer gewöhnlichen Petrolenmlampe (nicht mit weißem Lichte) vorgenommen werden. Die Färbekraft wird an einem mit Gradeinteilung versehenen, verschieblichen Glaskeil gemessen, der eine Rotfärbung von verschiedener Intensität zeigt. Eine zweite kleinere Doppelkammer kann zur Kontrolle der größeren ebenfalls beschickt und untersucht werden, worauf die Werte miteinander verglichen werden.

e) Methode von F. und G. Hoppe-Seyler (Zeitsch. f. physiol. Chemie 1896, B. XXI, S. 461). Mit einer Kapillarpipette werden 0,04—0,06 ccm Blut aufgesaugt, in einen kleinen, vielgeteilten Meßzylinder geblasen und die Pipette mit Wasser nachgespült. Hierzu wird ein Tropfen schwacher Sodalösung getan und in das Gemisch Kohlenoxyd oder Leuchtgas eingeleitet.

Ein gleichweiter Zylinder wird mit einer 0,2 % CO-Hb-Lösung beschickt und beide Lösungen in einer Doppelpipette auf ihre Farbe verglichen. Zu der entnommenen Blutprobe wird so lange CO-Wasser hinzugesetzt, bis die Farbe der 0,2 % Lösung gleich ist. Aus der Menge der zur Verdünnung nötigen Flüssigkeit wird der Hb-Gehalt berechnet. Wenn z. B. 0,05 ccm Blut mit 4,2 ccm Wasser verdünnt waren, so ist der Hb-Gehalt:

$$\text{in } 100 \text{ ccm} = \frac{0{,}002.4{,}2.100}{0{,}06} = 14.$$

f) Die Methode von Nebelthau (XV. Kongr. f. inn. Med., S. 557) beruht ebenfalls darauf, daß die Farbvergleichung des Blutes nach Überführung des Hb in CO-Hb mit einer Vergleichsflüssigkeit von CO-Hb (0,01 %) geschieht. Zur Ausführung der Vergleichung benutzt Nebelthau das Wolffsche Kolorimeter, welches auf dem Prinzipe beruht, durch Veränderung der Flüssigkeitssäule in graduierten Zylindern bei durchfallendem Lichte Farbengleichheit herzustellen.

Der Apparat ist in sehr sinnreicher Weise mit Einrichtungen zur Einleitung von CO in die Mischungsflüssigkeiten versehen, und die Farbvergleichung geschieht in sehr exakter Weise mit Hilfe eines Frenzelschen Prismenpaares und eines Fernrohres in einem runden Gesichtsfelde, welches durch die aneinandestehenden Prismenkanten in

zwei Hälften geteilt wird, deren jede von je einem Zylinder ihr Licht erhält.

e) Bei der Methode von Zangemeister (Zeitschr. f. Biol. B. XXXIII. S. 72) wird das zu untersuchende Blut lackfarben gemacht und in Methämoglobin übergeführt durch Zusatz von einigen Tropfen Äther und konzentrierter Kalinitritlösung zu dem in Wasser gelösten Blute. Die Farbvergleichung geschieht mit einer Normal-Methämoglobinglyzerinlösung.

g) Die spektrophotometrische Methode von Vierordt und Hüfner (Vierordt, Die Anwendung des Spektralapparates zur Photometrie der Absorptionsspektren. Tübingen 1873. Hüfner, Zeitschr. f. physiol. Chemie, B. I, S. 317). Das Prinzip ist folgendes: Die Eintrittsstelle eines Spektralapparates ist in eine obere und untere Hälfte geteilt, deren jede isoliert durch ein exakt gearbeitetes Schraubengewinde mit Gradeinteilung verengert und erweitert werden kann. Nachdem beide Hälften des Spaltes gleichweit eingestellt sind, wird vor die eine Hälfte in einem planparallelen Trögchen eine auf 1:100 oder 1:200 verdünnte Blutlösung gebracht, während die andere Hälfte frei bleibt. Man schaltet nunmehr mittels eines vertikalen Diaphragmas den größten Teil des Spektrums aus und vergleicht die Absorptionsstreifen des Hämoglobin, indem man durch Drehung der Mikrometerschraube die Hälfte des reinen Spektrum auf denselben Grad von Lichtstärke reduziert, den das Absorptionsband des Hb zeigt.

Aus der abzulesenden Zahl der für die Einstellung nötigen Schraubendrehungen gewinnt man bei richtiger Konstruktion des Apparates ohne weiteres den Prozentgehalt an relativer Lichtstärke. Die negativen Logarithmen dieser Lichtstärkewerte bilden die sog. Extinktionskoeffizienten und die letzteren verhalten sich proportional dem Hb-Gehalt des untersuchten Blutes.

Nach Hüfner lassen sich aus diesen relativen Werten die absoluten Hb-Mengen berechnen, wenn man die von ihm ermittelte Konstante $A = 0{,}1154$ nimmt und die absolute Menge (c) berechnet aus $c = Aa$, wobei A der ermittelte Extinktionskoeffizient ist.

h) Methode von Jolles zur Bestimmung des Hb-Gehaltes aus dem Eisen des Blutes (Pflügers Arch., B. 65, 1897, S. 589). Das Prinzip ist folgendes: 0,05 ccm Blut werden mit einer Pipette angesaugt, auf den Boden eines Platintiegels geblasen, die Pipette mit Wasser nachgespült. Diese Masse wird zuerst eingedampft und dann verascht. Die Asche wird mit 0,1 g gepulvertem wasserfreien sauren, schwefelsauren Kaliums geschmolzen und 1—2 Minuten bei verstärkter Flamme erhitzt. Mit heißem destillierten Wasser wird der Platintiegel ausgespült und die Masse in ein Glasgefäß übergespült. Die kolorimetrische Vergleichung dieser Mischung geschieht, nachdem der

Lösung 1 ccm Salzsäurelösung (1 : 3) und 4 ccm Rhodanammoniumlösung (7,5 : 100) zugesetzt sind, mit einer gleichartig behandelten Lösung einer bekannten Fe-Menge in einem zweiten gleichgroßen Glasgefäße.

Diese Methode ist für klinische Zwecke vom Autor im Detail ausgearbeitet worden und die hierzu nötigen Apparate etc. werden in

Fig. 21. Ferrometer nach Jolles.

kompendiöser Zusammenstellung als **Ferrometer** von Reichert in Wien geliefert.

Der Hb-Gehalt wird aus dem Eisengehalt in Prozenten nach der Formel $\frac{100\,m}{0{,}42}$ berechnet, wobei m die prozentische Eisenmenge bedeutet.

In ähnlicher Weise bestimmt Mackie (Lancet 1898, Jan. 22) den Eisengehalt eines Blutstropfens durch Farbenvergleichung, indem er nach Veraschung des Blutes und Lösung in Salzsäure die durch Zusatz von Kalium thiocyanicum entstehende Rotfärbung mit einer gleichbehandelten Normal-Eisenlösung vergleicht.

6. Die Untersuchungen des Blutserum.

Die Gewinnung der intercellulären Flüssigkeit des Blutes kann in verschiedener Weise bewirkt werden:

Für klinische Zwecke dürfte **die Gewinnung von Plasma** kaum in Frage kommen, es wird sich vielmehr vorzugsweise darum handeln, das Blutserum, d. h. Plasma minus Fibrin, zu erhalten.

Zur Darstellung von Plasma muß man das Blut unter Bedingungen auffangen, welche eine Gerinnung desselben verhindern. Dies geschieht nach Landois, indem man das Blut auf 0° C. abkühlt und zu diesem Zwecke direkt aus der Ader in Meßzylinder fließen läßt, welche in Kältemischungen stehen.

Durch Zusatz von Alkalien, besonders Ammoniak, ferner von konzentrierter Lösung von Natriumsulfut, besonders aber durch geringe Mengen (0,002:1 ccm Blut) von Natriumoxalat wird ebenfalls die Gerinnung aufgehoben, die Blutkörperchen senken sich allmählich zu Boden und über diesem Blutkörperchensediment läßt sich das klare Plasma leicht mit Pipetten abheben.

Immer wird man berücksichtigen müssen, ob und wie stark durch Zusatz derartiger Chemikalien die Zusammensetzung des abgeschiedenen Plasma nicht nur in Bezug auf den Gehalt an Salzen, sondern auch an Wasser alteriert wird.

Im Tierexperiment kann man die Gerinnung des Blutes dadurch aufheben, daß man dem Tiere ca. 0,3 g Pepton pro Kilo Körpergewicht intravenös einspritzt, wodurch für ca. 1 Stunde die Gerinnbarkeit aufgehoben wird. Nach den Untersuchungen von Heidenhain dürfte aber auch ein derartig behandeltes Blut Änderungen der Plasmabestandteile gegen die Norm aufweisen.

Blutserum erhält man, indem man das Blut gerinnen läßt und nach 24—48 Stunden die klare gelbliche Flüssigkeit mit Pipetten vom Coagulum abhebt, wobei man achtgeben muß, daß keine hämoglobinhaltigen Partikelchen des Blutkuchens mit abgesaugt werden.

Kleine Quantitäten Serum erhält man leicht in Kapillarröhrchen, deren Enden man nach 24stündigem ruhigen Stehenlassen abbricht, worauf das Coagulum vorsichtig aus der einen Öffnung mit Fingern oder Pinzette herausgezogen wird, so daß das Serum in dem Röhrchen zurückbleibt.

Zur schnellen Gewinnung von Serum empfiehlt es sich, das frisch entnommene Blut, bevor Gerinnung eingetreten ist, etwa $^1/_2$ Stunde lang zu zentrifugieren, ohne die Zusammensetzung des Blutes durch Zusatz chemischer Stoffe zu alterieren. Man erhält dann über der roten Blutkörperchenmasse eine gallertartige grauweiße Masse, welche aus Fibrin und Serum besteht und aus der leicht einige Tropfen Serum zu gewinnen sind, die nach eigenen Untersuchungen die gleiche Konzentration wie das vom geronnenen Blute gewonnene Serum zeigen.

Bei allen auf die Gewinnung von klarem, d. h. nicht mit Hämoglobin vermischten Serum gerichteten Manipulationen muß man äußerst behutsam verfahren, da durch Erschütterung und Schütteln der Gefäße, zumal bevor die Gerinnung eingetreten ist, un-

gemein leicht Blutfarbstoff in das Serum übertritt. Bei manchen Krankheiten ist das Hämoglobin anscheinend besonders locker an die Zellen gebunden, ebenso erhält man bei Hunden und Kaninchen leicht Hb-Übertritt in das Serum, und speziell möchte ich darauf aufmerksam machen, daß beim Zentrifugieren durch Erschütterungen infolge unsanften Ganges der Zentrifuge leicht Hb in das Serum resp. Fibrin übertritt.

Hämoglobinämie nennt man den Zustand, in welchem gelöstes Hb im lebenden Blute zirkuliert. Man darf eine wirkliche Hämoglobinämie aber nur diagnostizieren, wenn bei der Entnahme und dem Gerinnenlassen des Blutes in so sorgfältiger Weise vorgegangen ist, daß ein artifizieller Hb-Austritt mit Sicherheit auszuschließen ist. In Fällen von Hämoglobinämie sieht das Serum makroskopisch rubinrot, oder wenn es sich um Methämoglobinämie handelt, sepiabraun aus. Spuren von Hb müssen spektroskopisch nachgewiesen werden.

Zu quantitativen Bestimmungen der Zusammensetzung des Blutserum genügen für klinische Zwecke:

a) Die Bestimmung des spez. Gewichtes, entweder nach der Methode von Schmaltz im Kapillarpyknometer oder der Methode von Hammerschlag durch Einbringen eines Tropfens in eine Chloroformbenzolmischung (s. S. 37).

Dasselbe ist beim Gesunden 1029—1030.

b) Die Bestimmung des Trockenrückstandes zur Ermittelung des Wassergehaltes (s. S. 38).

Beim Gesunden 10,0—10,5 %.

c) Die Ermittelung des Stickstoffgehaltes nach Kjeldahl, wobei dieselben Momente wie beim ganzen Blute zu berücksichtigen sind (s. S. 38).

Beim Gesunden 1,2—1,4 %.

d) Die Ermittelung des Brechungsexponenten mit dem Refraktometer liefert beim Blutserum nach Strubell, H. Strauß und Reiß zuverlässige, wenn auch nicht absolut genaue Werte für den Gehalt an Eiweißstoffen, und diese Methode dürfte als die einfachste von allen bisherigen anzusehen sein. Es genügt für diese Bestimmungen die geringe Menge von Serum, welche ein Blutstropfen, in einer Kapillare aufgefangen, abscheidet, und die Handhabung des nebenstehend abgebildeten Apparates ist ebenfalls sehr einfach und wenig zeitraubend.

Anstelle des früher benutzten Pulfrichschen Refraktometers empfiehlt H. Strauß das Universal-Refraktometer, dessen Anwen-

dungsweise von der den Apparat herstellenden Firma Zeiß in Jena ausführlich beschrieben ist, sodaß hier darauf verwiesen werden kann.

Nur soviel sei hier zur Orientierung angegeben:

Das Refraktometer besteht im wesentlichen aus folgenden Teilen:

1. dem zur Aufnahme der Flüssigkeit bestimmten Abbeschen Doppelprisma, *AB*, das mittels einer Alhidade (*J* in Fig. 22) um eine horizontale Achse drehbar ist;
2. einem Fernrohr zur Beobachtung der im Prisma enstehenden Grenzlinie der Totalreflexion;
3. einem mit dem Fernrohre fest verbundenen Sektor *S*, auf dem die Teilung (nach Brechungsquotienten) angebracht ist.

Zu exakten Untersuchungen muß das Doppelprisma durch warmes Wasser auf bestimmter konstanter Temperatur gehalten werden.

Das auf den Spiegel *R* auffallende Tageslicht tritt durch das für die Messung geschlossene Doppelprisma *AB* hindurch und in das Fernrohr *F*; die Pfeile geben die Richtung des um die Prismen fließenden Heizwassers an, das Thermometer ist der Raumersparnis wegen abgebrochen gezeichnet. Die Lupe *L* wird mit einem in der Figur nicht vorhandenen Gipsreflektor ausgerüstet.

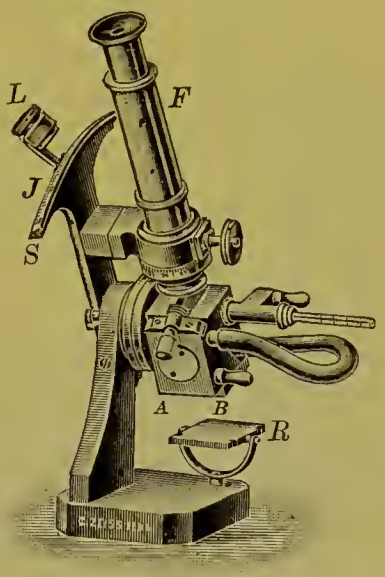


Fig. 22. Das Universal-Refraktometer nach Abbe mit heizbaren Prismen. ($^1/_2$ nat. Größe.)

Von Strauß und Chajes sind durch zahlreiche Paralleluntersuchungen von Blutserum mittels Refraktometer und N-Bestimmungen nach Kjeldahl folgende Werte berechnet worden:

Für einen Refraktionsexponenten von:

1,3461—1,3470	etwa	1025—1030	mg	N	in	100	ccm
1,3471—1,3480	„	1030—1050	„	N	„	100	„
1,3481—1,3490	„	1050—1170	„	N	„	100	„
1,3491—1,3500	„	1170—1260	„	N	„	100	„
1,3501—1,3510	„	1260—1300	„	N	„	100	„
1,3511—1,3520	„	1300—1500	„	N	„	100	„

7. Das Volumen der roten Blutkörperchen und des Serum.

Für die Bestimmung der Volumverhältnisse von Blutzellen und Blutflüssigkeit muß man berücksichtigen, daß wir keinen sicheren An-

haltepunkt haben, aus dem das quantitative Verhältnis des Plasma während der Zirkulation des Blutes im Lebenden beurteilt werden könnte, da es unbekannt ist, wieviel von der Flüssigkeit frei, wieviel in den Zellen aufgespeichert zirkuliert.

Auch die vom Blute außerhalb des Gefäßsystems gewonnene Menge Serum ist nur mit gewissem Vorbehalt quantitativ zu verwerten, denn es hängt von der Methodik ab, wieviel Serum abgeschieden wird. Es ist hiernach leicht verständlich, daß die quantitativen Verhältnisse von Zellen zu Serum bei gesunden Menschen von den einzelnen Autoren ziemlich stark abweichend angegeben werden, und es wird sich für klinische Zwecke einstweilen auch hier darum handeln müssen, Vergleichswerte bei Anwendung einer und derselben Methodik zu sammeln und nicht die Resultate einer Untersuchung mit der Methode A ohne weiteres solchen, die mittels der Methode B gewonnen sind, gegenüberzustellen. Besonders unsicher sind die Methoden, bei welchen das Blut mit Salzen in Substanz oder Lösung versetzt wird, um die Trennung von roten Blutkörperchen und Serum zu erleichtern, denn die Salze verändern unter allen Umständen den osmotischen Druck des Plasma und damit das Volumen, so daß direkte Messungen nicht möglich sind.

Die Methoden beruhen zum Teil auf direkter Ablesung der roten Blutzellenmaße an Meßgläsern nach Zentrifugierung oder Sedimentierung, mit oder ohne Zusatz von Salzen, zum Teil auf indirekten Berechnungen aus mehreren Faktoren der Blutmischung.

Ich halte die Volumbestimmungen der roten Blutzellen gerade zu klinischen Zwecken für sehr wichtig und sehr instruktiv, da das Volumen der Zellen viel sicherer den Grad der Hämoglobinarmut anzeigt, als z. B. die Zählung der Zellen oder die Hämometer. Ebenso sind die Zustände von sog. Polyglobulie, d. h. Überzahl der roten Zellen mit Verminderung des Plasmagehaltes (Oligoplasmie) einzig mit dieser Methode wirklich sicher zu erkennen.

Das Volumen der roten Blutkörperchen beträgt beim Gesunden 45—50 %.

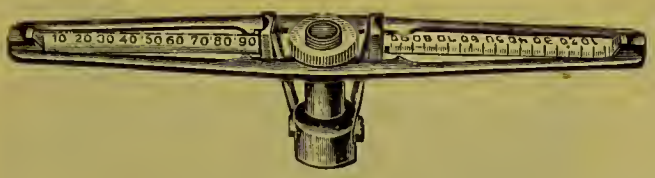
a) Die Zentrifugiermethoden. Bei dem **Hämatokrit von Hedin und Gärtner** werden kleine Quantitäten Blut in einer Kapillarröhre aufgesaugt, mit einer bestimmten Menge von Kaliumbichromatlösung (2,5 % Daland) verdünnt, zentrifugiert und die Sedimentmasse an einer Skala abgelesen.

Die unzweifelhaften Fehler infolge der Dalandschen oder anderer Salzbeimischungen hat Koeppe dadurch vermieden, daß er durch Benetzen der Zentrifugierröhrchen mit Zedernöl die Gerinnung hintanhält.

Indes auch dies Verfahren hat seine Schattenseiten, und so empfiehlt Koeppe sowie auch Capps neuerdings als beste und sicherste Volumbestimmung die Zentrifugierung ohne jeden Zusatz möglichst unmittelbar nach der Blutentnahme.

Diese Methode der Zentrifugierung frischen Blutes ohne Zusatz habe ich bereits vor 10 Jahren in der ersten Auflage dieses Buches als die einfachste beschrieben und empfohlen, nur halte ich nach wie vor die Untersuchung an etwas größeren Mengen Blut für sicherer, als die an den kleinen Quantitäten der Hämatokritgläser.

Ich empfehle demgemäß einige Kubikzentimeter Blut durch Venenpunktion zu gewinnen und in einem graduierten Gläschen bis zur völligen Trennung des Plasma von der roten Zellmasse ohne jeden Zusatz zu zentrifugieren. Bedingung ist, daß das Blut schnell ausfließt, so daß die Zentrifugierung vor eingetretener Gerinnung beginnt. Die Zentrifuge muß ohne Stoßen und Rütteln



glatt und mit möglichst hoher Umdrehungszahl arbeiten. An der Gradeinteilung kann man nach beendeter Zentrifugierung ohne weiteres das Volumen von roten Blutkörperchen und Serum ablesen.

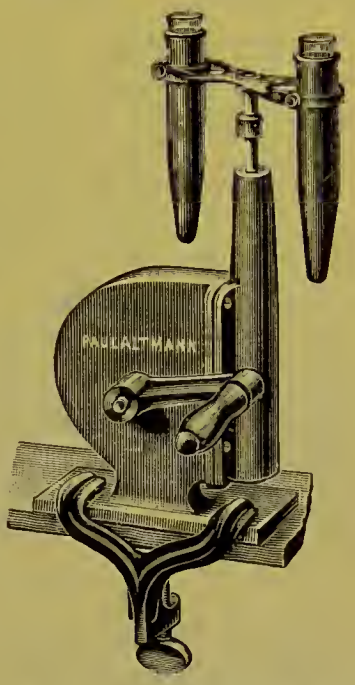


Fig. 23. Blutzentrifuge mit Hämatokrit.

b) Die Sedimentierungsmethode. Bei der **spontanen Sedimentierung nach Biernacki** werden einige Kubikzentimeter Blut durch Venenpunktion entnommen, mit oxalsaurem Natron in Pulverform und zwar zu 0,2 %, d. h. pro Kubikzentimeter Blut mit 0,002 g Natriumoxalat gemischt und in einem kleinen, graduierten Gläschen sich selbst überlassen. Nach 24 bis 48 Stunden haben sich die roten Blutkörperchen zu Boden gesenkt, ihre Säule wird, sobald keine weitere Senkung eintritt, gemessen und mit der darüber befindlichen Flüssigkeitsschicht verglichen. Biernacki berücksichtigt bei seiner Methode aber nicht lediglich das Sedimentvolumen, sondern hält auch die Sedimentierungsgeschwindigkeit und die Kurve der Sedimentierung für klinisch bedeutungsvoll.

Der Blutvoluminimeter von E. Grawitz basiert ebenfalls auf dem Prinzip der spontanen Sedimentierung und ist zu dem Zwecke

konstruiert worden, um die so wichtige Volumbestimmung leichter und an kleinen Blutmengen (ohne Venenpunktion) ausführen zu können.

Der kleine Apparat enthält in einem Kästchen zylindrische Glasröhrchen, welche vor dem Gebrauche in ein Glas mit Natriumoxalat in Pulverform mehrmals eingestochen werden, so daß die weißen Kristalle des Salzes in dünner Schicht den Boden des horizontal gehaltenen Glasröhrchens bedecken.

In das so vorbereitete Glasröhrchen läßt man aus einem ergiebigen Schnitt in den Ohrzipfel schnell mehrere Tropfen Blut sich einsaugen, so daß die Säule des Blutes mindestens $^3/_4$ der Länge der Glasröhre erfüllt.

Nunmehr steckt man das Ende des Röhrchens, in welches das Blut eingetreten ist, in eine mit Wachs gefüllte kleine Hülse, stellt es vertikal in eins der Stecklöcher auf der oberen Platte des Apparates und läßt das Blut 24 Stunden lang sedimentieren.

Fig. 24. Blutvoluminimeter.

Nach dieser Zeit findet sich am Boden der Blutsäule eine kleine rötlichweiße Oxalatschicht, darüber das rote Blutsediment, über diesem eine mehr oder weniger dünne graue Schicht von Leukocyten und darüber die Serumschicht.

Man stellt jetzt das in der Hülse befindliche Röhrchen an dem Rahmen mit der Skala ein, dreht die Skala so, daß der Nullpunkt genau an der Scheide zwischen Oxalat- und Blutschicht steht, und notiert die Höhe der ganzen Säule, sowie die Höhe des roten Volumens, woraus man unschwer den Prozentgehalt des Blutkörperchenvolumens berechnet.

c) Indirekte Methoden. Bei dem **Bleibtreuschen Verfahren** werden zwei oder mehrere Portionen Blut in bestimmten Verhältnissen mit 0,6 prozentiger NaCl-Lösung versetzt und in der hiernach abgeschiedenen Flüssigkeit der N-Gehalt nach Kjeldahl bestimmt. Durch Vergleichung des N-Gehaltes der verschieden verdünnten Sera kann man nach einer in Pflügers Archiv, Bd. LI, S. 151 entwickelten Formel indirekt das Volumen des Serum bestimmen, wobei allerdings die Voraussetzung gemacht ist, daß die zugesetzte NaCl-Lösung den gleichen osmotischen Druck besitzt wie das zu untersuchende Blut.

Methode von E. Grawitz. Nach ausgeführter Venenpunktion wird an einer kleinen Quantität Blut das spezifische Gewicht bestimmt. Eine

andere kleine Quantität (es genügen 2—3 ccm) wird zentrifugiert und das spezifische Gewicht des oben abgesetzten klaren Serum, sowie der mit einer Pipette vom Boden des Zentrifugiergläschens angesaugten Blutkörperchenmasse bestimmt. Aus diesen drei bekannten Größen:

1. Spezifisches Gewicht des ganzen Blutes $= D_1$
2. „ „ „ Serum $= D_2$
3. „ „ der roten Blutkörperchen $= D_3$

wird der Prozentgehalt des Blutes an Serum berechnet nach der Formel:

$$x = \frac{100\,(D_3 - D_1)}{D_3 - D_2}.$$

Nehmen wir als Durchschnittswerte für:

$D_1 : 1056$
$D_2 : 1030$
$D_3 : 1082,$

so ergibt sich nach dieser Formel: $x = \frac{100.26}{52} = 50\,\%$ Serum.

8. Bestimmung der Gerinnungszeit.

Für viele Fragen in der klinischen Medizin, z. B. auf dem Gebiete der hämorrhagischen Diathesen, ferner zur Prüfung der Wirksamkeit solcher Mittel, welchen man eine gerinnungsbefördernde Wirksamkeit beimißt, wie Gelatine und Kalksalze, kann die Bestimmung der Zeit, welche vom Beginn des Ausfließens einer Blutprobe bis zum Eintritt der Gerinnung verfließt, von Bedeutung sein.

Für klinische Zwecke kommen in Frage:

1. Die alte Methode von Vierordt. Ein genügend großer Tropfen Blut wird in einer reinen Glaskapillare von 1 mm Durchmesser aufgefangen, so daß eine ca. $^1/_2$ cm lange Blutsäule entsteht. Die Zeit des Blutaustrittes wird notiert.

In diese Kapillare wird von der anderen Seite her das Blut durchdringend ein vorher sorgfältig gereinigtes, in Alkohol und Äther ausgekochtes Pferdehaar eingeführt. Zunächst ist das aus der Kapillare hervorragende Stückchen des Haares, obwohl es mit der Blutflüssigkeit in Berührung gekommen ist, ungefärbt. Sobald die wirkliche Koagulation beginnt, schlagen sich Koagula auf dem Haare fest haftend nieder. Zieht man in möglichst kurzen und gleichen Intervallen das Haar jedesmal um ein Stückchen vor, so kann dadurch der Eintritt der Gerinnung bestimmt werden.

Das Ende der Gerinnung ist dann anzunehmen, wenn das Haar eben aufhört, sich mit Gerinnseln zu bedecken. Auch dieser Zeitpunkt

wird notiert. Die in Vierordts Arbeit angegebenen Zahlenwerte bedeuten die Zeitdifferenz zwischen dem Hervortreten des Bluttropfens auf der Haut und der letzten Gerinnselbildung. Vierordt verzichtet darauf, den Zeitpunkt der ersten Gerinnselbildung festzustellen, da er diese Bestimmung wegen verschiedener Fehlerquellen für ungenau hält. Vierordt ermittelte hierbei eine Gerinnungszeit von 9 Minuten für gesundes Blut.

2. Die Methode von Wright besteht darin, daß mehrere Kapillaren mit Blut angefüllt werden und das Blut in gewissen Zeitintervallen aus den Röhrchen nacheinander ausgeblasen wird. Bei demjenigen Röhrchen, welches das Blut nicht mehr ausblasen läßt, wird der Eintritt der Gerinnung und die inzwischen verflossene Zeit notiert.

3. Brodie und Russel haben folgende Methode angegeben: In einer feuchten Kammer wird über einen Tropfen Blut ein schwacher Luftstrom hingeblasen und dabei unter dem Mikroskop beobachtet, wann die dadurch erzeugten Bewegungen der Blutkörperchen aufhören. Sie fanden dabei Gerinnungszeiten von 7,5—8 Minuten bei 20° C., während bei 30° C. eine bedeutende Verkürzung, 3—4 Minuten, zu verzeichnen war. Die Gerinnungszeit des aus der Vene entnommenen Blutes beträgt nach ihnen 2,13—2,35 Minuten.

Bei Versuchen, die Pratt mit dieser Methode anstellte, erhielt er Durchschnittswerte bei gesunden und kranken Personen von 4—5 Minuten; besonders bei kranken Individuen fand er jedoch außerordentliche Schwankungen von 2,5—9 Minuten, ohne daß im Einzelfalle ein Grund hierfür hätte angeführt werden können.

4. Methode von Bürker. Auf einem hohlgeschliffenen Objektträger, der unter einem Glassturze auf einem drehbaren Tische liegt, wird in den Hohlschliff ein Tropfen Aq. dest. gebracht und in diesen ein Tropfen frischen Blutes aus der mit dem Frankeschen Schnäpper angestochenen Fingerkuppe fallen gelassen, so daß das Blut möglichst wenig mit der Haut in Berührung kommt. Hierauf wird mit einem ausgezogenen, vorn mit einem Knöpfchen versehenen Glasstabe gemischt und in Zeiträumen von 30 Sekunden mit demselben einmal durch das Gemisch von einem Rande des Hohlschliffs zum andern durchgefahren solange, bis der erste Fibrinfaden abgehoben wird. Der Glasstab muß nach jedesmaligem Gebrauche sorgfältig gereinigt werden. Ferner soll der Objektträger jedesmal um 90° gedreht werden. Es wird hierdurch vermieden, daß die roten Blutkörperchen auf einen Haufen am Rande zusammengeschoben werden, denn nach einer Drehung von 180° werden die an den Rand geschobenen roten Blutkörperchen wieder zurückgeschoben.

Nach Bürker ist genaue Angabe der Temperatur, bei welcher die Bestimmungen ausgeführt werden, nötig.

5. **Die einfachste Methode** dürfte die von **Brat** sein, welcher Blut in gleich weiten Reagensröhrchen in gleich hoher Schicht auffängt und beobachtet, wann bei langsamem Umstülpen der Röhrchen das Blut nicht mehr fließt.

6. **Sabrazès** läßt Blut in verschiedene Kapillaren fließen, zerbricht dieselben und notiert den Beginn der Koagulation, wenn beim Zerbrechen das Fibrinkoagulum sichtbar wird.

9. Bestimmung der Viskosität (inneren Reibung) des Blutes.

Für die Messung der Viskosität des Blutes ist von Hirsch und Beck (Münch. med. Wochenschr. 1900) der folgende, für klinische Zwecke brauchbare Apparat angegeben worden.

Der Apparat besteht aus dem Handgebläse *A*, dem Chlorcalciumrohr *B*, der Druckflasche *C*, dem offenen Manometer *D*, dem Thermostaten *E* und dem Meßapparate *F*. Die Druckflasche ist zum Schutze gegen Strahlung in Filz eingenäht, das Manometer der größeren Empfindlichkeit halber mit Benzol, das man durch einen organischen Farbstoff deutlich färbt, gefüllt. Als Thermostat dient entweder — wie in der Figur — eine geräumige, pneumatische Wanne (Batterieglas) mit ebenem Boden, oder — falls es sich um eine bleibende Aufstellung des Apparates oder um mehrere, längere Zeit in Anspruch nehmende Versuche handelt — ein geräumiger, mit Wärmevorrichtung und selbsttätiger Gasregulierung versehener Behälter.

Das Verfahren beruht auf dem Prinzip der von Ostwald zur Bestimmung der relativen inneren Reibungskoeffizienten angegebenen Methode.

Die leichte Gerinnbarkeit des Blutes fordert ein schnelles Füllen des Apparates. Es ist daher das Verschlußrohr *V* durch einen Schliff bei *S* eingepaßt. Das Größenverhältnis des U-förmigen Teiles zu der oberen Erweiterung *G* ist ein solches, daß die Blutmenge für den Versuch eine genügend große ist, sowie deren Oberfläche mit dem Beginn der kugelförmigen Erweiterung bei *H* abschneidet. Der Inhalt des Gefäßes *G* beträgt ca. $^1/_2$ Liter, die Durchmesser der verschiedenen Kapillaren schwanken zwischen 0,25—0,35 mm. Die lotrechte Aufstellung des Apparates wird in der folgenden Weise verbürgt: Mit dem erweiterten Teile *G* wird der Apparat durch eine Klemme festgehalten, mit dem U-förmigen Teile ruht er in einer Klaue *R* des Stativs derart, daß die Kapillare parallel zu der Stange des Stativs steht. Es ist infolgedessen nur notwendig, das Stativ lotrecht aufzustellen. Dies erfolgt in der Weise, daß man mit Hilfe eines Lotes die Richtung der Stativstange bei den verschiedenen Stellungen innerhalb des Thermostaten kontrolliert und die Stelle des Bodens, welche der oberen Anforderung entspricht, auf der Außenseite des Gefäßes markiert.

Der Versuch wird in folgender Weise ausgeführt: Nachdem man die Schlauchverbindung bei *P* gelöst und den nach dem T-Rohr führenden Arm mittels eines Quetschhahnes geschlossen hat, stellt man sich einen gewünschten Druck von 400 mm Wasser = 452 mm Benzol, spez. Gewicht = 0,88 her. Hierauf stellt man den Thermostaten auf eine Temperatur von 38° ein.

Der mit dem Stativ verbundene und mit dem Saugstück versehene Meßapparat befindet sieh in einem Luftbad von ebenfalls 38°. Der Sehliff des abgehobenen Verschlußrohres ist leicht eingefettet und liegt dasselbe zur Verfügung bereit.

Unterdessen hat der Assistent durch einen kleinen Hautsehnitt am Unterarm eine Vene freigelegt und in dieselbe behufs Entnahme des Blutes eine Hohlnadel eingeführt. Nachdem man die ersten Teile hat abtropfen lassen, läßt man das Blut in den U-förmigen Teil in der oben angebenen Menge einfließen, setzt das Versehlußrohr auf und stellt den Apparat in den Thermostaten an die vorher bezeichnete Stelle. Man saugt sodann an bis eine Streeke der Marke oberhalb *H*, verbindet das Saugstück mit der zur Druckflasehe führenden Leitnng, öffnet mit der einen Hand den

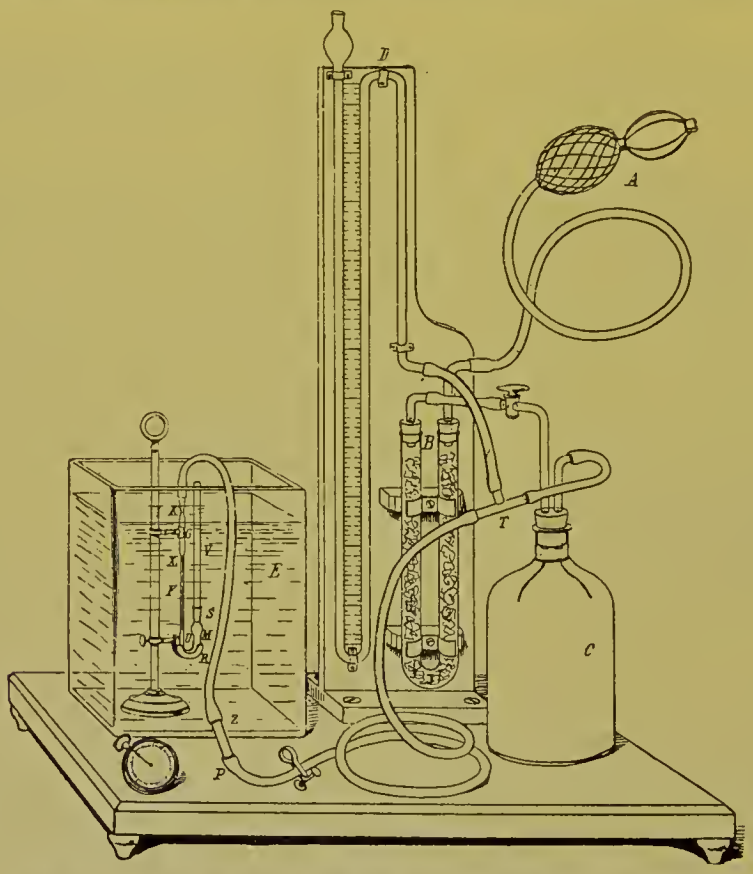


Fig. 25. Apparat zur Messung der Viskosität des Blutes.

Quetsehhahn und drüekt mit der anderen auf die bereitgehaltene $^1/_5$-Sekundenuhr. sowie die Oberfläehe des Blutes die Marke passiert. Beim Passieren der unteren Marke *H*, drückt man wieder auf die Uhr, indem man gleichzeitig den Quetsehhahn wieder schließen läßt, notiert die abgelesene Zeit, versichert sieh schnell, ob der Druck konstant geblieben ist und saugt wiederum zum Zweck einer weiteren Messung an. Auf diese Weise lassen sieh, je nach der Besehaffenheit des Blutes, 2—6 Bestimmungen mit ein und derselben Blutmenge ausführen. Gereinigt wird der Apparat durch Ausspülen mit verdünnter Natronlauge oder Sodalösung und Naehspülen mit destilliertem Wasser, worauf er in einem Troekensehrank aufbewahrt wird.

Für die Bereehnung mögen folgende Angaben dienen: Die Formel zur Bestimmung der relativen, inneren Reibungskoeffizienten lautet:

$$\eta = \eta_1 \frac{st}{s_1 t_1},$$

wo η der gesuchte Koeffizient, η_1 derjenige der Eichflüssigkeit, s das spez. Gewicht und t die Ausflußzeiten bedeuten. Die Größen s und s_1 rühren her von den durch sie bedingten Druckunterschieden der Flüssigkeiten innerhalb des Apparates. Der Druck setzt sich zusammen aus $p \pm \frac{h+h_1}{2} \cdot s$, wo p den durch das Benzolmanometer angezeigten Druck, $\frac{h+h_1}{2} \cdot s$ den durch die Niveauunterschiede der Flüssigkeit innerhalb des Apparates zu Beginn und am Ende des Versuchs bedingten mittleren Druck bedeuten. Das als Eichflüssigkeit dienende, frisch destillierte Anilin besitzt bei 38° ein spez. Gewicht von 1,008, und da die spez. Gewichte der einzelnen Blutarten sich nicht erheblich von diesem Wert unterscheiden, so können wir, falls es sich nicht um äußerst genaue Messungen handelt, unter der Annahme, daß der Druck bei allen Versuchen derselbe ist, die Größen s und s_1 streichen, so daß wir unsere Werte berechnen nach: $\eta = \eta_1 \frac{t}{t_1}$, wo η_1 gleich dem Koeffizienten für die innere Reibung des Anilins bei 38°, bezogen auf destilliertes Wasser von 38°, zu setzen ist. η gibt uns somit den direkten Wert der inneren Reibung des Blutes von 38°, bezogen auf Wasser von 38°, wieder. Da wir die absoluten Werte für die innere Reibung des Wassers kennen, so lassen sich auf diese Weise auch die des Blutes auf das leichteste berechnen.

10. Spektroskopische Untersuchungen.

Für den Nachweis qualitativer Veränderungen des Blutfarbstoffes, sowie für den Nachweis von Blutspuren im Harn und anderen Flüssigkeiten genügt ein sog. Taschenspektroskop, während für quantitative Hb-Bestimmungen (s. S. 43) ein größerer Apparat nötig ist.

Die sichere Erkennung der Absorptionsstreifen erfordert für zweifelhafte Verhältnisse viel Übung, und es ist, wie L. Lewin neuerdings mit Recht hervorhebt, von großer Wichtigkeit, die einzelnen Teile des Spektrum bei möglichst engem Spalt zu untersuchen, da schwache Absorptionsbänder bei starkem Lichteinfall leicht übersehen werden können. Das Fernrohr muß genau eingestellt werden, und Lewin empfiehlt, die Blutuntersuchung zunächst immer an einer so dicken Schicht zu beginnen, daß nur Rot und Orange durchgelassen werden, damit zunächst mit voller Sicherheit festgestellt wird, ob eine Absorption in Rot vorhanden ist. Weiterhin verdünnt man das Blut mit destilliertem Wasser auf 0,5—1,0 : 100 und untersucht es am besten in planparallelen Gläschen, die mit einer Klammer vor dem Apparate befestigt werden.

a) Oxyhämoglobin besitzt zwei Absorptionsspektra zwischen den Fraunhoferschen Linien D und E, von denen das nach Rot zu gelegene etwas schmäler und intensiver ist.

b) Reduziertes Hämoglobin, welches z. B. entsteht, wenn zu Oxyhämoglobin altes Schwefelammonium zugesetzt wird, zeigt an Stelle der beiden erwähnten Streifen einen einzigen breiten Streifen zwischen

D und E, der von besonderer Bedeutung resp. Entscheidung ist bei dem Nachweise von:

c) Kohlenoxyd-Hämoglobin. Diese häufige Blutvergiftung dokumentiert sich makroskopisch in der hellroten Färbung des Blutes beim Lebenden wie bei der Leiche, doch kommt eine solche hellrote Färbung auch bei anderen Vergiftungen vor. Spektroskopisch erscheinen zwei Absorptionsstreifen, die von denen des Oxyhämoglobin zunächst kaum zu unterscheiden sind. Setzt man aber dem CO-Blute Schwefelammonium zu, so tritt nicht das Spektrum des reduzierten Hb auf, sondern die beiden Bänder bleiben erhalten. Eine Schwierigkeit kann in diesen sonst einfachen Verhältnissen dadurch entstehen, daß neben dem CO-Hb mehr oder weniger normales O_2-Hb bei jeder Kohlendunstvergiftung vorhanden ist, so daß der Zwischenraum zwischen den beiden Spektren keineswegs vollkommen frei ist, sondern eben eine geringe Reduktion und also auch ein Reduktionsspektrum eintritt. Diese Schwierigkeit, auf welche L. Lewin besonders aufmerksam macht, wird meiner Ansicht nach am leichtesten dadurch überwunden, daß man neben dem auf Kohlendunstvergiftung verdächtigen Blute eine Probe normalen Blutes in ganz gleicher Weise behandelt und die Spektra vergleicht.

d) Methämoglobin entsteht unter sehr zahlreichen Bedingungen im Lebenden durch Einwirkung blutkörperchenzerstörender Gifte und erscheint auch im Harn bei konsekutiver Hämoglobinurie. Die Farbe des Methämoglobinblutes ähnelt dem Sepiabraun, so daß man Methämoglobin z. B. im klaren Serum und im Urin meist sehr leicht makroskopisch erkennen kann.

Das Spektrum des Methämoglobin ist dadurch ausgezeichnet, daß ein Absorptionsstreifen in der Nähe der Fraunhoferschen Linie F, ein anderer in Rot resp. Orange erscheint, und daß bei Zusatz von Schwefelammonium das Spektrum des reduzierten Hb erscheint.

e) Hämatin, das eisenhaltige Produkt, welches bei Hb-Zerfall gebildet wird, kommt vor als „Hämatin in saurer Lösung“ oder „Hämatin in alkalischer Lösung“.

Die Absorptionsstreifen des Hämatin in saurer Lösung sind fast die gleichen, wie die des Methämoglobin in Rot, ferner zwischen den Linien D und E und bei F gelegen.

Das Hämatin in alkalischer Lösung zeigt einen Absorptionsstreifen, der annähernd mit dem einen Streifen des O_2-Hb zusammenfällt, nur etwas mehr nach Rot gerückt ist.

11. Die Widerstandsfähigkeit der roten Blutkörperchen und der osmotische Druck der Blutflüssigkeit.

Zur Bestimmung der Resistenz der r. Bl. verwendet man die direkte Beobachtung des Verhaltens der roten Blutkörperchen gegenüber verschieden konzentrierten Salzlösungen.

Nach Hamburger nennt man „isotonisch“ eine Salzlösung, welche die gleiche wasseranziehende Kraft wie das zu untersuchende Blut hat. Man kann die Jsotonie nach Hamburger an morphologischen Veränderungen der roten Blutzellen studieren, da isotonische Salzlösungen, d. h. solche von gleicher molekulärer Konzentration wie das Blutserum, die roten Zellen intakt lassen. Ist die Salzlösung konzentrierter, so nennt man sie „hyperisotonisch“, und „hypisotonisch“, wenn sie dünner ist. Mikroskopisch zeigen die r. Bl. in hyperisotonischen Salzlösungen Schrumpfungserscheinungen und Formveränderungen wie Poikilocytose, in hypisotonischen Lösungen quellen sie und geben Hämoglobin ab.

Der Prozentgehalt der Salzlösung, welcher den Beginn der Hämoglobinabgabe bewirkt, dient zur Bestimmung der Resistenz der roten Blutkörperchen. Rechnet man, wie dies allgemein geschieht, mit Lösungen von NaCl und bezeichnet man als physiologische, d. h. isotonische Lösung die 0,9%ige NaCl-Lösung, so tritt eine Hämoglobinabgabe durch Auflösung von Erythrocyten noch keineswegs auf, wenn man Blut z. B. in 0,8%ige Lösungen bringt. Die Resistenz der Zellen ist natürlich viel größer, da sonst Blutdissolutionen schon bei geringen Schwankungen der Salzkonzentration im lebenden Organismus eintreten würden. Je niedriger die Konzentration der Salzlösung ist, welche den ersten Austritt von Hb erzeugt, um so höher ist die Resistenz des Blutes.

Zu bemerken ist, daß bei den folgenden, für klinische Zwecke bestimmten Methoden in der Regel der Austritt des Hb durch makroskopische Beobachtung der Rotfärbung des Salzgemisches bestimmt wird. Richtiger, weil feiner, ist es natürlich, diese Bestimmung auf spektroskopischem Wege vorzunehmen.

1. Die Hamburgersche Methode erfordert größere Mengen Blut, ist demgemäß für klinische Zwecke nicht immer anwendbar. In einer Reihe von Reagiergläsern versetzt man Na-Cl-Lösungen verschiedener Konzentration mit ein paar Tropfen defibrinierten Blutes, schüttelt, läßt die Blutkörperchen sich senken und notiert nach 10—12 Stunden, in welchem Glase die Flüssigkeit einen Stich ins Rote hat.

Gleichzeitig werden einige Male je 5 ccm des zu untersuchenden

Serum mit verschiedenen Quantitäten Wasser versetzt, dazu ein paar Tropfen des defibrinierten Blutes getan und beobachtet, wo zuerst ein Stich ins Rote auftritt. Geben z. B. die roten Blutkörperchen in 0,61% NaCl-Lösung Farbstoff ab und ebenso in 5 ccm Serum + 2,6 ccm Wasser, so hat das unverdünnte Serum eine wasseranziehende Kraft = einer NaCl-Lösung von $\frac{5+2,6}{5} \times 0,61 = 0,92\%$.

2. Nach v. Limbeck genügt es für klinische Zwecke, eine Anzahl kleiner Gläschen mit je 1 ccm verschieden starker Salzlösungen zu beschicken und in jedes einen Tropfen des frischen zu untersuchenden Blutes fallen zu lassen. Durch Schütteln mit einer Glasperle wird das Blut defibriniert. Nachdem sich die Blutkörperchen gesenkt, zeigt dasjenige Gläschen, in welchem eben kein Rot in der überstehenden Flüssigkeit zu erkennen ist, die Isotoniegrenze an.

3. Nach Viola[1]) werden 24 NaCl-Lösungen signiert bereit gehalten, die um je 2 Centrigramme auf 100 differieren und von 0,20 bis 0,68% steigen. Von jeder Lösung werden 8 ccm in besondere Röhren gegossen von 8 cm Höhe, 1 cm Durchmesser mit rundem Boden. In jeder Röhre bleibt oben ein leerer Raum, um die Lösungen gut mit Blut zu mischen.

Die 24 Röhren werden auf einem kleinen Gestell bereitgehalten.

Mit einer Spritze (Viola benutzt eine Bantische Spritze mit graduierter Glasröhre und Kautschukschlauch zum Ansaugen mit dem Munde) werden 2—3 ccm Blut aspiriert und vor der Koagulation also möglichst schnell je 2 Tropfen in die 24 Röhren gebracht. Die Lösungen werden alsdann gemischt und darauf 3 Beobachtungen gemacht, die eine unmittelbar, die zweite nach drei Stunden, die dritte nach Zentrifugieren der Proben.

Viola unterscheidet bei den Lösungen, welche den ersten Beginn der Blutkörperchenauflösung zeigen, drei Grade der Resistenz: R_1 die größte, R_2 die mittlere, R_3 die geringste Resistenz und zwischen diesen noch Übergangslösungen.

Die mittlere Resistenz des normalen Menschenblutes liegt nach Viola bei einer Lösung von 0,38 NaCl.

4. Von Janowski und Jakuschewsky (Russ. med. Rundschau 1904) wird zunächst die Zählung der roten Zellen in der gewöhnlichen Weise vorgenommen. Darauf wird von demselben Blute in der Mischpipette bis zur Marke 0,5 Blut und bis zur Marke 101 hypotonische (0,4%) NaCl-Lösung aufgesaugt. Innerhalb 10 Minuten verliert ein Teil der Zellen sein Hämoglobin. Das prozentuale Verhältnis der ihren Farbstoff festhaltenden zur Gesamtzahl der Erythrocyten in 1 cmm Blut ist der Index für die Beständigkeit des Blutes.

---

[1]) Viola, Studi fisico-chemici sul sangue. Padova 1902.

5. Nach Landois wird ein abgemessenes Blutströpfchen (in der Mischpipette des Zählapparates von Zeiß bis Marke 1) mit der gleichen Menge 3 % NaCl-Lösung gemischt und so lange mit destilliertem Wasser gemischt, bis bei mikroskopischer Betrachtung sich alle roten Blutkörperchen gelöst haben.

Zu allen diesen Methoden ist zu bemerken, daß sie die Widerstandsfähigkeit der roten Zellen nur nach einer Richtung hin, nämlich gegenüber Änderungen der Salzkonzentration feststellen. Diese Resistenz ist nicht ohne weiteres als Ausdruck der Widerstandsfähigkeit gegen Gifte zu nehmen, welche klinisch eine Rolle beim Untergange der roten Zellen spielen und zum Teil ihrer Natur nach unbekannt sind. Die Gift-Resistenz ist nicht nur individuell, sondern auch jedem einzelnen Giftstoffe gegenüber verschieden, eine allgemein verwertbare Prüfungsmethode nach dieser Richtung hin gibt es nicht.

Die Bestimmung des osmotischen Druckes geschieht für klinische Zwecke am einfachsten durch Ermittelung **der Herabsetzung des Gefrierpunktes.**

Diese Methode basiert auf der Entdeckung von van t'Hoff, daß gelöste Stoffe in einer Lösung denselben Druck ausüben, welchen sie bei gleicher Temperatur und Volumen als Gase ausüben würden. Diesen Druck der gelösten Stoffe bezeichnet man als „osmotischen" Druck.

Der osmotische Druck nimmt zu proportional mit der Zahl der in der Lösung befindlichen Moleküle und ferner mit der Steigerung der Temperatur.

Werden zwei verschiedene Flüssigkeiten von verschiedener molekulärer Konzentration direkt zusammengebracht, so findet alsbald eine gegenseitige Bewegung statt, welche die Differenzen der Konzentration ausgleicht, ein Vorgang, den man als Diffusion bezeichnet (van t'Hoff). Werden die beiden verschieden konzentrierten Flüssigkeiten dagegen durch eine Scheidewand getrennt, welche nur für das Lösungsmittel z. B. Wasser oder für die gelösten Stoffe z. B. Zucker oder Salze durchlässig ist (semipermeable Membran), so findet ein Durchtritt des Lösungsmittels oder des gelösten Stoffes durch die Membran statt (Endosmose und Exosmose) ein Vorgang, welcher durch eine genau bestimmbare Kraft — den osmotischen Druck — bewirkt wird.

Durch direkte Manometermessung läßt sich z. B. nachweisen, daß eine 1 % Zuckerlösung bei 7° einen osmotischen Druck von $^2/_3$ Atmosphären erzeugt.

Dieser osmotische Druck in verdünnten Lösungen spielt nun in der Physiologie bei zahllosen Vorgängen des Austausches von Flüssig-

keit durch die Membranen der Organe und die Gefäßwände neben den eigentlichen sekretorischen Funktionen der Zellen eine unzweifelhaft außerordentlich wichtige Rolle. Speziell beim Austausch von Flüssigkeit zwischen Blutplasma und Geweben durch die Kapillarwände kommen außer anderen Funktionen der lebenden Gefäßwände die Gesetze des osmotischen Druckes zur Anwendung.

Durch die geistvollen Berechnungen von van t'Hoff hat sich ergeben, daß neben anderen Methoden die Bestimmung der Erniedrigung des Gefrierpunktes in verdünnten Lösungen ein sicheres Merkmal der molekulären Konzentration, also des osmotischen Druckes ist, und da diese Bestimmungen an kleineren Mengen von Serum, Gewebsflüssigkeit usw. ausführbar sind, so ist diese Methode für klinische Zwecke sehr brauchbar.

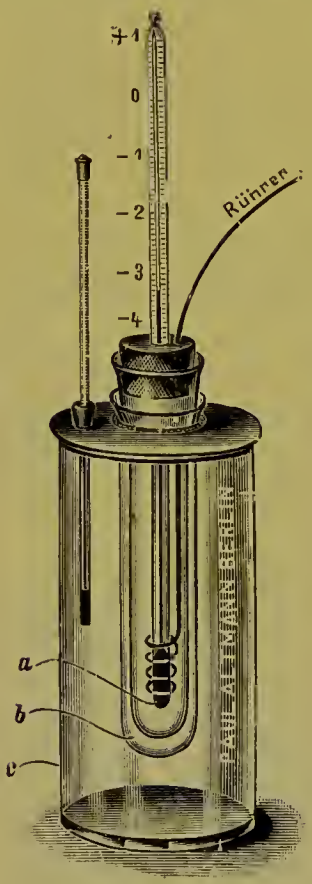


Fig. 26.

Nach van t'Hoff ist der osmotische Druck in verdünnten Lösungen rechnerisch zu bestimmen, und zwar entspricht die Herabsetzung des Gefrierpunktes um je einen Grad Celsius unter 0° einem osmotischen Drucke von rund 12 Atmosphären.

Mit dem Werte Δ bezeichnet man die Erniedrigung des Gefrierpunktes einer verdünnten Lösung.

Für das gesunde menschliche Blut beträgt dieser Wert durchschnittlich 0,56° C.

Zur praktischen Ausführung derartiger Bestimmungen dient am besten nach Beekmann (1888) der beistehend abgebildete Apparat. Das Glas *a* enthält ein in 0,01 Grade geteiltes Thermometer und einen aus Platindraht gebogenen Rührer. Es wird mit einer gewogenen Menge des Lösungsmittels beschickt, in ein etwas weiteres Glas *b* gesetzt, welches als Luftmantel dient und dann in den Deckel eines starken Glases *c* gesetzt, welches Wasser oder eine Kältemischung enthält, deren Temperatur 2° bis 5° unter dem Erstarrungspunkte der Flüssigkeit liegt. Man beobachtet nun unter stetem Rühren (dessen Wirkung noch durch einige in *a* hineingebrachte Schnitzel von Platinblech unterstützt wird) das Thermometer. Es sinkt anfangs infolge von Überkältung unter den Gefrierpunkt, um sich alsdann plötzlich, indem sich feste Substanz ausscheidet, auf denselben zu erheben. Hat man auf diese Weise zuerst genau den Erstarrungspunkt des Lösungsmittels bestimmt, so bringt man (aus einem gewogenen Glase) eine bekannte Menge des zu untersuchenden Stoffes in *A* durch den Stutzen hinein, vermischt und wiederholt den Versuch. Die Erstarrung tritt jetzt bei niedrigerer Temperatur ein, und der Unterschied beider Temperaturen ist der Wert Δ (nach Ostwaldt, Grundriß der allg. Chemie).

Für Untersuchungen am menschlichen Blute kann man entweder das Blut selbst benutzen, nachdem man es durch Schlagen mit einem Stabe defibriniert hat, oder man nimmt das durch Koagulation oder Zentrifugieren gewonnene Serum.

Das Defibrinieren des Blutes hat neben der Verhinderung der Gerinnung den Zweck, die Kohlensäure auszutreiben, da diese die Herabsetzung des Gefrierpunktes steigert. Bei kohlensäurereichem Blute, z. B. bei Herzkranken, ist es daher zweckmäßiger, das Serum zur Bestimmung zu verwenden.

Die Flüssigkeitsmenge, die für den Beckmannschen Apparat erforderlich ist, beträgt 8—10 ccm, man muß also von defibriniertem Blute die gleiche Quantität mittels Venenpunktion entnehmen, für Serumbestimmungen mindestens die doppelte Menge von Blut, um 10 ccm Serum zu erhalten.

12. Alkaleszenzbestimmungen.

Die Bestimmung der Alkalimengen im Blute stößt auf große Schwierigkeiten. Der Kohlensäuregehalt im Blute wurde früher zu alkalimetrischen Untersuchungen bestimmt, in der Annahme, daß der größte Teil der CO_2 im Blute an Alkalien gebunden sei, und daß also die Menge der gefundenen CO_2 in einem, wenngleich auch nicht ganz sicheren direkten Verhältnisse zu Menge des vorhandenen Alkali stehe. Diese Annahme hat sich indes aus verschiedenen Gründen als unhaltbar erwiesen, und da außerdem die Ausführung der CO_2-Bestimmungen mit Schwierigkeiten technischer Art verbunden ist, so ist diese Methode für klinische Zwecke verlassen worden.

Titrimetrische Methoden wurden von Landois und Zuntz zur Bestimmung der Blutalkaleszenz eingeführt.

a) Nach Landois wird die Titration für praktich-klinische Zwecke in der Weise ausgeführt, daß kleine abgemessene Quantitäten Blut in Gemische von konzentrierter neutraler Natriumsulfatlösung mit Weinsäurelösungen von verschiedener Verdünnung gebracht werden, worauf mit Lackmuspapier geprüft wird, welches Gemisch durch eine bestimmte Quantität Blut neutralisiert wird. (Die genaue Technik s. Landois, Physiologie, S. 16.)

b) Von Zuntz und Loewy wurde nachgewiesen, daß bei den Titrationen nach der älteren Methode nicht das ganze im Blute enthaltene Alkali zur Bestimmung komme, daß besonders ein Teil der in den roten Blutkörperchen enthaltenen alkalischen Werte unberücksichtigt bleibt und die mit den älteren Methoden ermittelten Werte daher zu niedrige Zahlen angeben.

Nach Loewy muß das Blut lackfarbig gemacht werden durch Auflösung der roten Blutkörperchen, um das in diesen enthaltene Alkali für die Titrierung zugänglich zu erhalten. Zu diesem Zweck läßt Loewy in ein 50 ccm fassendes, an seinem Halsende graduiertes Gläschen, welches 45 ccm oxalsaures Ammon enthält, Blut einlaufen, notiert an den Marken das Volumen des Blutes und mischt die Oxalatlösung mit dem Blut, welches hierbei lackfarbig wird und nicht gerinnt. 5 ccm dieses Gemisches werden mit $^1/_{25}$ Normalweinsäurelösung titriert und die Reaktion durch Aufbringung eines Tropfens auf Lackmoidpapier geprüft. Letzteres wird durch Tränken von Kopierpapier mit neutralisierter alkoholischer Lackmoidlösung hergestellt. Die Randzone des durch Diffusion im Papier sich verteilenden Tropfens zeigt den Farbumschlag am deutlichsten, doch gehört bei diesen, wie auch den im folgenden erwähnten Titrationen eine gewisse Übung und Erfahrung zum Erkennen des richtigen Momentes des Farbumschlages.

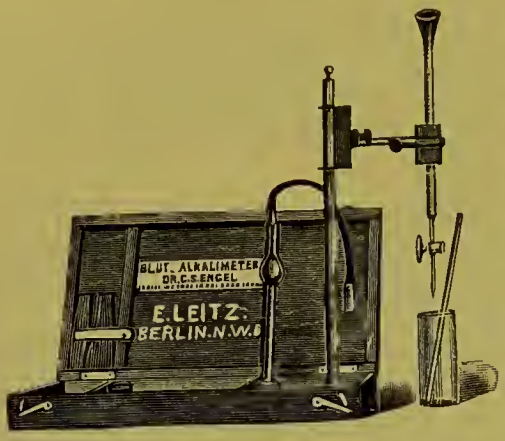


Fig. 27. Alkalimeter von Engel.

c) Der Blutalkalimeter von C. S. Engel stellt eine Modifikation des vorhergehenden Verfahrens dar und ist für Untersuchungen kleiner Quantitäten bestimmt. Nach dem Autor ist das Verfahren folgendes:

Ein großer Blutstropfen wird in die Kapillarpipette bis zur Marke 0,05 hineingesogen, dann destilliertes Wasser nachgezogen, bis die Marke 5,0 erreicht ist. Nachdem leicht geschüttelt worden, wird das nun lackfarben gewordene Blut in das beigegebene Gläschen gebracht. Zur Titrierung wird in die Bürette, die an dem auszuschraubenden Bürettenhalter zu befestigen ist, eine $\frac{1}{75}$ Normalweinsäure gebracht, das ist 1 Gramm Acid. tartaricum auf 1 Liter Aq. dest. Es wird nun tropfenweise die Weinsäure so lange in die Blutlösung hineinfallen gelassen, bis ein auf das Lackmoidpapier gebrachter Blutstropfen an seinem Rande einen deutlichen roten Kreis zurückgelassen hat. Diese Endreaktion tritt bei normalem Blut etwa beim zehnten Weinsäuretropfen (etwa 0,5 ccm) ein. Die Blutmischung darf nicht mit dem Stab auf das Papier **gewischt** werden.

Berechnung. Angenommen, es sind 0,5 ccm Weinsäure zum Neutralisieren von 0,05 ccm Blut verbraucht worden, so werden für 100 ccm Blut 1000 ccm $\frac{1}{75}$ Normalweinsäure gebraucht. Da das Äquivalentgewicht der Weinsäure $\left(\frac{C_4H_6O_6}{2}\right) = 75$, das des Natriumhydrat ($NaHO$) $= 40$ beträgt, so sättigt ein Liter Wasser, in welchem 75 g Weinsäure gelöst sind, 40 g $NaOH$, also ein Liter $\frac{1}{75}$ Normalweinsäure $\frac{40}{75}$ g oder 533 mg $NaOH$. Die Alkaleszenz von 10 ccm Blut entspricht also 533 mg $NaOH$.

d) Brandenburg rät von der Verwendung so kleiner Blutmengen wie bei dem Engelschen Verfahren ab. Er fängt in einem graduierten Zylinder von 30 ccm, welcher mit 10 ccm 0,2 % Ammonoxalatlösung beschickt ist, 5—8 ccm Blut aus der Vene auf, füllt auf 30 ccm auf und titriert gegen Lackmoidpapier mit $^1/_{10}$ Normalweinsäurelösung.

Mit Recht verlangt Brandenburg, daß gleichzeitig die Konzentration des Blutes, am besten durch N-Analyse, bestimmt wird, da durch den Eiweißgehalt des Blutes die Alkaleszenz wesentlich beeinflußt wird. (Zeitschr. f. klin. Med. Bd. XXXVI. 1899.)

Neuerdings ist von Brandenburg **die Alkalispannung des Blutes** in Krankheiten untersucht worden. Darunter wird nach dem Vorgange von Loewy-Zuntz die Menge diffusiblen Alkalis in 100 ccm Blut verstanden, bei Gesunden etwa 20 % des gesamten mit Lackmoid titrierten Blutalkali. Die Trennung des diffusionsunfähigen an Eiweiß gebundenen und des diffusiblen Alkali geschah mittels der von Loewy und Zuntz dafür empfohlenen Dialyse. Für klinische Zwecke empfiehlt sich folgendes Verfahren. Durch Venenpunktion werden 80—100 ccm Blut entleert und durch Schlagen defibriniert. Die Alkaleszenz wird zunächst in 5 ccm Blut, das mit der vierfachen Menge Aqua destillata verdünnt und dadurch lackfarben gemacht ist, mit Lackmoidpapier und Weinsäure titriert. Dann werden 20 ccm Blut in einen feuchten, unten mit Gummistopfen zugebundenen Pergamentschlauch von etwa 16 cm Höhe und 4 cm Lichtung gebracht, und der Schlauch in einen oben mit Deckel versehenen Glaszylinder von 20 cm Höhe und 5 cm Lichtung hineingestellt, in dem sich 50 ccm einer mit isotonischer Kochsalzlösung hergestellten Natronlauge befinden, deren Prozentgehalt an Alkali den fünften Teil von dem des Blutes beträgt. Mit einem geeigneten, dicken Glasstabe wird das Blut öfters umgerührt. Nach 24 stündiger Diffusion wird das Alkali in der Innen- und Außenflüssigkeit titriert. Beim Blute Gesunder, bei dem etwa 300 g Alkaleszenz und 3,2 % Stickstoff gefunden wurden, betrug die Alkalispannung den fünften Teil, also 60 mg NaOH in 100 ccm Blut. Bei krankhaft verändertem Blut wurden gleichzeitig mehrere Dialysen angesetzt, in denen die Außenflüssigkeiten den vierten oder sechsten Teil an Prozenten Alkali hatten, wie das zu untersuchende Blut. Dadurch gelang es auch, in pathologischen Fällen ausreichend genau und schnell die Alkalispannung zu ermitteln, und es fand sich, daß dieselbe trotz wechselnder Gesamtalkaleszenz auffallend wenig schwankte. Etwas erniedrigte Werte wurden bei Pneumonie und vor allem bei Schrumpfniere und Urämie gefunden. Die molekuläre Konzentration, gemessen nach der Gefrierpunktserniedrigung, er-

wies sich abhängig von der Alkalispannung und war wie diese durch Kohlensäureeinwirkung zu modifizieren, soweit nicht Retentionszustände bei Niereninsuffizienz die Zusammensetzung des Blutes veränderten.

Die Alkalispannung scheint eine besondere Bedeutung bei der bakteriziden Wirkung des Blutes und bei den Zuständen von Säurevergiftung zu haben. Nach Brandenburg kommt der Alkalispannung eine große klinische Bedeutung zu.

e) F. Kraus empfiehlt, das Blut lackfarben zu machen durch 2—4 ccm säurefreien Äthers, darauf den Äther bei 40° C. zu verjagen.

Die Eiweißstoffe werden durch ein vierfaches Volumen gesättigter Ammonsulfatlösung gefällt, filtriert und auf das Zehnfache verdünnt. Dann wird die Titration mit $^1/_4$ Normalschwefelsäure vorgenommen, und zwar mit Methylorange als Indikator.

(Prag. med. Wochenschr. 1899. Nr. 14).

f) Bei der Methode von Schultz-Schultzenstein wird mittels einer Kapillarröhre (vom Fleischlschen Hämometer) eine sehr geringe Quantität Blut (0,0075 g) aufgesogen, mit destilliertem Wasser und einer bestimmten Quantität von $^1/_{100}$ Normalschwefelsäure übersäuert. Dieser Mischung wird ein äußerst empfindlicher Farbstoff, Erythrosin (Jodeosin), als Indikator zugesetzt und mit $^1/_{600}$ Normalkalilauge titriert, bis eine deutliche Rotfärbung erkennbar ist. (Centralblatt f. die med. Wissenschaft 1894, S. 801.)

13. Jodreaktion im Blute.

Behandelt man Blut mit Jod, so lassen sich bei Gesunden und besonders stark in gewissen Krankheiten braun gefärbte kleine Schollen nachweisen, die besonders in der peripherischen Zone des Leukocytenprotoplasma, aber auch extracellullär vorkommen. Über die Bedeutung dieser jodophilen Substanzen ist im Kap. „Leukocyten“ ausführlich berichtet.

Für das Studium dieser im Blute meist spärlich vertretenen Reaktion empfehlen sich Eiterzellen der verschiedensten Provenienz, d. h. solche aus bakteriellen Infektionsherden ebenso wie solche aus sog. aseptischen Eiterungen, da in diesen Zellen stets sehr ausgesprochene Jodreaktion auftritt.

Zur Untersuchung läßt man das auf dem Deckglas ausgestrichene Blut an der Luft trocknen und bettet es dann ohne weitere Fixation in einem Tropfen einer Jodgummilösung ein:

Jod. pur.	1,0
Kal. jodat.	3,0
Aqu. destill.	100,0
Gummi arab.	im Überschuß.

Ehrlich empfiehlt, das Präparat in ein geschlossenes, Jodkristalle enthaltendes Gefäß zu legen, in dem es sich in wenig Minuten dunkelbraun färbt, und es dann mit einer gesättigten Lävuloselösung einzubetten.

Livierato bringt auf die gereinigte Haut der Fingerkuppe einen Tropfen Jodgummilösung, macht durch diesen hindurch einen Stich in die Haut und fängt das in die Jodlösung direkt eintretende Blut zur Untersuchung auf.

Zollikofer und Wolff verfahren ähnlich wie bei der postvitalen Färbung, indem sie das frische Blutpräparat in der feuchten Kammer untersuchen, in welcher die Zellen den Dämpfen eines Jodkristalls ausgesetzt sind.

Die Resultate sind bei den einzelnen Methoden verschieden.

14. Fett im Blute.

Zum qualitativen Nachweis von Fett kann man dasselbe makroskopisch am deutlichsten dadurch sichtbar machen, daß man das Blut in dünnwandigen Kapillarröhrchen auffängt, und diese horizontal einige Zeit liegen läßt, worauf die oberste Schicht des Blutes wie mit Mehlstaub bestäubt, rahmartig aussieht. In vielen Fällen gelingt es übrigens, das Fett in Form allerfeinster Tröpfchen mittels Ölimmersion bei starker Abblendung im Plasma sichtbar zu machen. Nach Gumprecht kann man an Deckglas-Trockenpräparaten zunächst eine Färbung mit Osmiumsäure vornehmen, wodurch die Tröpfchen schwarz gefärbt werden, und nachher zum sicheren Nachweise der Fettnatur derselben diese gefärbten Tröpfchen durch Eintauchen des Deckglases in Äther, Xylol etc. zum Auflösen bringen.

II. Teil.

Allgemeine Vorbemerkungen zur Physiologie des Blutes.

IV. Kapitel.

Physiologische Veränderungen der Blutmischung.

A. Allgemeines.

Das Blut ist ein Gewebe des menschlichen Körpers, dessen Intercellularsubstanz, zum Unterschiede von anderen Geweben, flüssiger Natur ist, und dessen zellige Bestandteile zufolge der stetigen Strömung dieser flüssigen Substanz in fortdauernder starker Bewegung begriffen sind, gegenüber den stabilen zelligen Elementen anderer Gewebe. Diese dem Blute durch die Herzkraft mitgeteilte Bewegung ermöglicht demselben, seine wichtigen Funktionen auszuüben, nämlich die zur Ernährung und zum Aufbau der Gewebe nötigen Stoffe aufzunehmen und allen Teilen des Organismus zuzuführen, auf der andern Seite die Produkte des Stoffwechsels allerorts fortzuschaffen und an die sezernierenden Organe abzugeben.

Diese überaus vielseitige Funktion des Blutes, deren hohe Bedeutung für den Organismus hier nicht ausführlich behandelt zu werden braucht, bedingt ein sehr inniges Wechselverhältnis des Blutes zu allen Organen des Körpers, als dessen Folge sich für die Pathologie die wichtige Tatsache ergibt, daß jede Erkrankung eines Organs von einer Veränderung der Blutzusammensetzung gefolgt sein muß, die bei geringeren Störungen der Zelltätigkeit sich naturgemäß unserer immerhin groben Analyse entzieht, bei stärkeren Graden jedoch deutlich nachweisbar sein kann. Auf der anderen Seite ist ebenso klar, daß eine fehlerhafte Zusammensetzung des Blutes vielseitige Störungen im Organismus zur Folge haben muß, da eben die Ernährung aller Gewebe von der Versorgung mit Blut abhängig ist.

Wenn sich somit von vornherein die hohe Wichtigkeit ergibt, welche die Untersuchung des Blutes am Krankenbette besitzt, so kommt

noch hinzu, daß es fast kein Gewebe des menschlichen Körpers gibt, von dem wir so leicht und ohne Belästigung für den Patienten Proben entnehmen und nach allen Richtungen hin physikalisch und chemisch exakt untersuchen können, wie es bei dem Blute möglich ist. Man sollte also von vornherein annehmen, daß die Kenntnis der Veränderungen des Blutes bei den verschiedenen Krankheiten zu den geklärtesten Kapiteln in der klinischen Symptomenlehre gehöre.

Dem ist jedoch keineswegs so. Vielmehr herrschen gerade auf diesem Gebiete noch zahlreiche Unklarheiten, und wenn man demgegenüber die fast übergroße Literatur der physiologischen und klinischen Blutuntersuchungen betrachtet, so muß man sich sagen, daß hier trotz der leichten Gewinnung des Untersuchungsmaterials und trotz der Möglichkeit, dasselbe nach jeder Richtung zu untersuchen, Schwierigkeiten obwalten müssen, die einer sicheren Ausnutzung des Beobachtungsmaterials hindernd im Wege stehen.

Diese Schwierigkeiten wachsen, je tiefer man in die einzelnen Fragen der Blutpathologie eindringt, und je häufiger man Blut histologisch und nach physikalisch-chemischer Richtung hin untersucht, um so mehr drängt sich die Überzeugung auf, daß bei der Verwertung der Blutbefunde für die klinische Diagnose im ganzen und für die pathologischen Veränderungen des Blutes im speziellen Grenzen gezogen sind, die zur Vorsicht bei der Verwertung der Befunde mahnen.

Äußerst selten lassen sich im Blute spezifische Befunde erheben, welche ohne weiteres auf die Natur der Erkrankung hinweisen und eindeutig zu verwerten sind, z. B. wenn es sich um die Parasiten der Malaria oder um die charakteristischen Leukocyten bei der Leukämie handelt, im übrigen sind aber fast alle Veränderungen, welche wir bei unsern Untersuchungen im Blute finden, vieldeutig und nicht ohne weiteres für die Diagnose zu verwerten.

Diese Schwierigkeit in der richtigen Deutung von Blutbefunden rührt daher, daß das Blut schon in physiologischen Verhältnissen keine gleichmäßige und konstant gleichbleibende Zusammensetzung zeigt, vielmehr durch eine so große Zahl von allerverschiedensten Einflüssen Veränderungen erleidet, daß es häufig schwierig zu entscheiden ist, ob ein einmaliger, mit dieser oder jener Untersuchungsmethode erhobener Blutbefund sich noch innerhalb der physiologischen Grenzen hält, oder schon als pathologisch anzusehen ist.

Im folgenden finden sich die wichtigsten Faktoren zusammengestellt, welche das Blut unter physiologischen Verhältnissen in seiner Zusammensetzung beeinflussen:

1. Das Lebensalter ist von Bedeutung sowohl für den Gehalt des Blutes an roten und weißen Zellen, wie auch an Hämoglobin und für die sonstige morphologische Beschaffenheit der Zellen. Nach den übereinstimmenden Angaben zahlreicher Autoren, wie Hayem, Sörensen, Otto, Toennissen, Rieder, Schwinge, Scipiades, werden die Kinder mit einer abnorm hohen Zahl von roten Blutzellen geboren, die bis zu 6,9 Millionen im cmm gezählt worden sind. Häufig steigt die Zahl in den ersten drei Lebenstagen noch weiter und zwar, wie Tietze wohl mit Recht bemerkt, durch Eindickung des Blutes infolge von Wasserabgabe durch die Atmung und Perspiration bei gleichzeitiger sehr geringer Nahrungszufuhr in dieser ersten Lebensepoche. Interessant ist, daß beim Neugeborenen die Zahl der roten Blutzellen um so höher ist, je später die Abnabelung erfolgt, außerdem zeigen nach Schiff gut entwickelte Neugeborene höhere Zahlen als schwächliche.

Entsprechend diesen Zahlen ist auch das spez. Gew. des Blutes Neugeborener verhältnismäßig hoch und beträgt nach Schiff 1070 bis 1080, nach Monti 1056—1066, im Mittel 1060.

Nach Zangemeister und Meisel, welche interessante Vergleichungen des Blutes Neugeborener mit dem der Mutter anstellten, sind beim Neugeborenen die roten Blutzellen meist zahlreicher, die Leukocyten meist spärlicher als bei der Mutter, das kindliche Blut gerinnt unvollkommener, das Serum der Mutter hat einen höheren Eiweißgehalt und spez. Gewicht, dabei ist das Plasmavolumen größer bei der Mutter. Der Gehalt an Chloriden und der Gefrierpunkt beider Sera ist gleich.

Auffällig hoch sind die Zahlen der Leukocyten bei Neugeborenen, die z.B. von Hayem in den ersten drei Lebenstagen auf 18000 angegeben werden und nach Arneth viele junge neutrophile Zellen aufweisen.

Diesem im Beginne des extrauterinen Lebens vorhandenen Überschuß an Zellen und festen Bestandteilen des Blutes folgt ein Absinken, welches für rote Blutkörperchen und Hämoglobin schon in der zweiten Lebenswoche beginnt, so daß für das spätere Kindesalter 4,5 Millionen Zellen das Mittel zu sein scheinen, dem nach Monti ein spez. Gew. von 1050—1054 entspricht, das nach seinen Untersuchungen vom 2. Monate bis zum 10. Jahre wenig Änderung zeigt. Auch Schwinge gibt für das erste Jahrzehnt als Durchschnitt 4,5 Millionen und 13,6% Hämoglobin an, während im zweiten Jahrzehnt 5,2 Millionen Zellen und 18,3% das Mittel bilden. Bei Männern bleiben diese Zahlen ziemlich konstant bis in das hohe Alter, bei Frauen tritt nach dem Klimakterium, wenn die Blutverluste der Menstruationen fortfallen, eine Erhöhung dieser Werte ein.

Nach Untersuchungen von Friedjung sind zwei Perioden des Kindesalters durch eine besondere Zunahme an Eisen im Blute ausgezeichnet, nämlich die Periode des Überganges von der reinen Milchkost zur allgemeinen gemischten Kost und zweitens die Periode der Geschlechtsreife.

Die Zahl der Leukocyten bleibt während des ganzen ersten Jahrzehnts erhöht, wie z. B. die Durchschnittszahlen von Schwinge ergeben, welcher für diese Zeit 12 900 Leukocyten als Mittelwert fand.

Morphologisch ist von den roten Zellen zu erwähnen, daß beim Neugeborenen hin und wieder kernhaltige Exemplare gefunden werden, die nicht ohne weiteres auf Unreife der Frucht schließen lassen. Bei einer Serie von 15 ausgetragenen Neugeborenen, die ich vor Jahren in der Charité zu untersuchen Gelegenheit hatte, fand ich dreimal, also bei 20 %, kernhaltige, rote Zellen.

Die früher von einigen aufgestellte Behauptung, daß in der ersten Lebenszeit besonders viele kleine Zellen (Mikrocyten) vorhanden seien, trifft m. E. nicht zu.

Wichtiger sind die Verhältnisse der Leukocyten, welche nach den Untersuchungen von Hayem, Rieder, Gundobin, Japha im Säuglingsalter ein auffälliges Prävalieren der mononukleären Formen gegenüber den polynukleären erkennen lassen, so daß z. B. nach Japha sich in diesem Alter nur 42 % polynukleäre Zellen gegenüber 58 mononukleären finden, ein Verhältnis, das nach meinen eigenen Erfahrungen mit geringen Abweichungen auch noch bis zum sechsten Jahre bestehen bleibt. Beim Erwachsenen stellt sich das Verhältnis der vielkernigen zu den einkernigen durchschnittlich auf 75:25 %.

Auch die Leukocytosen des ersten Kindesalters sind in vielen Fällen durch ein Prävalieren der einkernigen Formen, oft aber auch durch das Auftreten atypischer Formen, z. B. mononukleärer Zellen mit neutrophiler Granulation charakterisiert.

Interessant ist die Beobachtung von Schiff, wonach Neugeborene in Großwardein (Ungarn) erheblich höhere Durchschnittswerte für Hb zeigten, als solche in Prag. Auch erwachsene Knaben von 17 Jahren zeigten in Großwardein 6,7 Mill. r. Blutk., 1063 spez. Gew. und 103 % Hb, mithin sehr hohe Werte. Doch scheint es mir fraglich, ob man diese übernormalen Werte, wie es Schiff tut, ohne weiteres auf Eigentümlichkeiten der Nationalität beziehen soll.

Takaru hat bei japanischen Kindern keine Unterschiede im Blute bei den verschiedenen Nationalitäten und Rassen gefunden.

2. Das Geschlecht bedingt einen eigenartigen Unterschied im Gehalte des Blutes an roten Zellen, Hämoglobin und Gesamttrockensubstanz, indem erwachsene Frauen für alle drei Bestandteile niedrigere Durchschnittswerte zeigen, als Männer. Dabei ist von

besonderem Interesse, daß bis zur Mitte des zweiten Jahrzehnts nach den Angaben von Hayem, Monti, Schwinge u. a. noch kein Unterschied zwischen den beiden Geschlechtern besteht, daß sich dieser vielmehr erst während der Geschlechtsreife ausbildet, und daß nach dem Klimakterium sich die Zusammensetzung des weiblichen Blutes dem männlichen nähert. Es liegt hiernach nahe, den Geschlechtsfunktionen des Weibes, also besonders der Menstruation, die Schuld an dieser Differenz zu geben, indes ist hiermit noch keineswegs eine Erklärung gegeben, denn die Menstruation ist erstens ein physiologischer Vorgang, und es ist nicht wohl anzunehmen, daß ein solcher jahrzehntelang dauernder Vorgang einen gleichsam physiologisch schädigenden Einfluß auf das Blut ausüben könne. Zweitens ist zu berücksichtigen, daß Blutungen einen der stärksten Reize auf die blutbildenden Organe ausüben, so daß mit Sicherheit anzunehmen ist, daß der menstruale Blutverlust in kurzem wieder völlig ausgeglichen wird.

Tatsächlich geht auch aus den Untersuchungen von Hayem, Scherpf und Reinl hervor, daß unmittelbar nach der Menstruation bei gesunden Frauen keine Verminderung, sondern eher eine Vermehrung der Zellen und des Hb-Gehaltes eintritt.

Die physiologische minderwertige Zusammensetzung des weiblichen Blutes erklärt sich meines Erachtens als Anpassungsvorgang an die Funktionen des weiblichen Organismus im allgemeinen. Wir wissen, daß auch bei Männern die Zahlen der roten Blutkörperchen schwanken, und daß die kräftig konstituierten mehr Zellen besitzen, als schwächliche Individuen (Hayem). Es muß daher die körperliche Tätigkeit, welche bei den Frauen nach dem Eintritt in das erwachsene Alter in allen Ständen gegenüber der Tätigkeit der Männer durchschnittlich viel geringer ist, das Moment sein, welches die niederen Durchschnittswerte im Blute der Frau bedingen, denn ebenso, wie man bei Männern mit schwacher Konstitution niedrige Werte findet, gibt es auf der andern Seite Frauen von kräftiger Konstitution, die relativ hohe Werte zeigen.

Man wird daher annehmen dürfen, daß die niedrigeren Werte für rote Blutzellen und Hämoglobin bei Frauen nicht eine Folge der sexuellen Vorgänge, sondern ebenso wie bei schwächlichen Männern eine Folge der relativ geringeren Muskeltätigkeit sind, infolge deren der Bedarf an Sauerstoffträgern geringer ist, als bei Individuen mit starker Muskeltätigkeit.

3. **Zu gewissen Tageszeiten** treten Schwankungen der Blutzusammensetzung ein, zum Teil bedingt durch die Nahrungsaufnahme und abhängig von dem Flüssigkeitsgehalt derselben, wie im

Kapitel „Digestionsapparat“ näher ausgeführt wird. Auch das Zahlenverhältnis der weißen Blutkörperchen ist gewissen Tagesschwankungen unterworfen, welche zeitweise unabhängig von der Nahrungsaufnahme auftreten.

4. Die individuellen Unterschiede in der Blutzusammensetzung sind sehr beträchtlich. Die Normalzahlen der einzelnen Blutbestandteile schwanken in ziemlich weiten physiologischen Grenzen, und wenn auch nicht ohne weiteres aus dem gesunden Kolorit der Haut eines Menschen oder aus allgemeiner blasserer Hautfärbung auf einen vermehrten oder verminderten Gehalt des Blutes an roten Blutkörperchen oder Hämoglobin zu schließen ist, so gilt doch nach den Untersuchungen von Leichtenstern, Hayem u. a., die ich durch eigene Erfahrungen vollständig bestätigen kann, als erwiesen, daß Menschen mit kräftiger Konstitution und gut entwickelter Muskulatur höhere Werte an roten Zellen, Hb und Gesamteiweiß besitzen, als solche mit schwächlicher Konstitution.

Diese Tatsache, welche, wie eben erwähnt, auch die Differenzen im weiblichen Blute gegenüber dem männlichen zu erklären geeignet ist, beansprucht ein besonderes Interesse auch für die Pathologie des Blutes, und wir werden an verschiedenen Stellen bei Besprechung anämischer Zustände darauf zurückkommen.

In kurzen Worten ausgedrückt, ergibt sich aus allen klinischen Untersuchungen, daß der Gehalt des Blutes an Gesamteiweiß und speziell an Hämoglobin proportional ist der Muskeltätigkeit, oder mit anderen Worten, daß unter physiologischen Verhältnissen die Menge der Sauerstoffträger im Blute der Summe der Oxydationen des Organismus entspricht.

Ausnahmen von diesem gesetzmäßigen Verhalten des Blutes bei gesunden Menschen sind immer nur scheinbare, denn, wie wir später sehen werden, lassen sich diese Verhältnisse nicht ohne weiteres aus der Zusammensetzung eines einzelnen Blutstropfens erschließen, sondern wir haben die Gesamtmenge des Blutes dabei zu berücksichtigen, die ihrerseits von der Gesamtkapazität des Gefäßsystems abhängt. Daß aber auch die Entwickelung des Gefäßsystems beim Heranwachsen des Organismus in direkter Abhängigkeit von der Beschaffenheit und Tätigkeit der Muskulatur steht, dürfte kaum zu bezweifeln sein, und diese Tatsache erfordert bei der Besprechung gewisser Anämien nach der ätiologischen wie nach der therapeutischen Richtung eine besondere Aufmerksamkeit.

5. Die Gesamtmenge des Blutes. Im Anschlusse an diese Erwägungen sei schon hier auf einen Punkt hingewiesen, der bei vielen hämatologischen Studien die größten Schwierigkeiten bereitet, daß wir

nämlich keine Möglichkeit besitzen, um beim lebenden Menschen die Gesamtmenge des Blutes zu messen; denn wenn diese Bestimmung schon bei Tierversuchen auf die größten Schwierigkeiten stößt, so ist es bisher völlig unmöglich, dieselbe beim lebenden Menschen auszuführen. Man könnte fragen, ob diese Ermittelung für klinische Zwecke von Wichtigkeit ist, und in manchen Lehrbüchern der Pathologie (Lukjanow) wird sie in der Tat als unerheblich abgelehnt; wir werden indes sehen, daß in vielen Fällen unsere Blutanalysen am Krankenbette schwierig oder nur hypothetisch zu deuten sind, weil wir nicht die Gesamtmenge des Blutes zu beurteilen vermögen. Die von den Physiologen gelehrte Tatsache, daß der Mensch durchschnittlich ein Dreizehntel seines Körpergewichts an Blut besitzt, kann nur für gewisse mittlere Konstitutionen in gesunder Zeit gelten; bei Kranken ändert sich ohne Zweifel sehr häufig die Gesamtmenge des Blutes, ohne daß wir dies exakt zu bestimmen imstande wären.

Hinweise auf das Verhalten der Gesamtmenge des Blutes können wir aus gewissen Ergebnissen der physiologischen Forschungen entnehmen. So wissen wir, daß fettreiche Tiere verhältnismäßig weniger Blut besitzen, als magere (Ranke), was sich ohne weiteres aus der oben erwähnten Tatsache erklärt, daß das Fett als inaktive Masse nicht so hohe Anforderungen an den Sauerstoffgehalt stellt, wie die Muskulatur.

Wir wissen ferner aus den Versuchen an hungernden Tieren, daß durch Nahrungsentziehung eine Atrophie des Gesamtblutes eintritt.

Auch in der menschlichen Pathologie wird uns die Frage nach der Gesamtblutmenge oft entgegentreten, und in nicht wenig Fällen wird es uns möglich sein, auf indirektem Wege Schlüsse auf Verminderungen der Blutmenge zu ziehen, wenn wir auch nicht imstande sind, diese Veränderungen quantitativ exakt zu bestimmen.

Literatur.

Arneth. Leukocytose in der Schwangerschaft, bei Neugeborenen usw. Archiv für Gynäkologie. Bd. 74. 1904. H. 1.

Bayer. Zahlenverhältnisse der roten u. weißen Blutk. bei Neugeborenen und Säuglingen. Dissert. Bern 1881.

Friedjung. Beiträge zur Physiologie und Pathol. des Blutes im Kindesalter. Med. Woche. 1900. Nr. 1—2.

Gundobin. Über die Morphologie u. Pathologie des Blutes bei Kindern. Jahrb. f. Kinderheilk. Bd. XXXV. 1893.

Hayem. Du sang. Paris. 1889.

Japha. Die Leukocyten beim gesunden und kranken Säugling. Jahrb. f. Kinderheilk. N. F. Bd. LII u. LIII.

Leichtenstern. Unters. über den Hb-Gehalt des Blutes in gesunden und kranken Zuständen. Leipzig 1878.
Monti. Kinderheilkunde. 1899. Bd. I. S. 586.
Otto. Pflüg. Arch. Bd. XXXVI. 1885. S. 12.
Reinert. Die Zählung der Blutkörperchen. Leipzig 1891.
Reinl. Beitr. z. Geburtshilfe u. Gynäkologie. 1889.
Rieder. Beitr. z. Kenntnis der Leukocytose. Leipzig 1892.
Scherpf. Zeitschr. f. klin. Med. Bd. IV. 1882. S. 575.
Schiff. Über das quantitative Verhältnis der Blutk. und des Hb bei neugeborenen Kindern. Zeitschr. f. Heilk. Bd. XI. 1890.
Derselbe. Jahrb. f. Kinderheilk. 1901.
Scipiades, E. Beiträge zur Physiologie des Blutes bei Neugeborenen. Arch. f. Gynäkol. Bd. 70. 1903.
Schwinge. Unters. über den Hb-Gehalt und die Zahl der roten und weißen Blutk. in den verschiedenen menschl. Lebensaltern. Pflüg. Arch. Bd. LXXIII. S. 299.
Sörensen. Cit. nach Reinert.
Takaru. Arch. f. Kinderheilk. Bd. 39. 1904.
Tietze. Über den Hb-Gehalt des Blutes unter verschiedenen Einflüssen. Dissert. Erlangen 1890.
Toennissen. Über Blutkörperchenzählung beim gesunden und kranken Menschen. Dissert. Erlangen 1881.
Zangemeister u. Meißl. Vergl. Unters. über mütterl. und kindl. Blut usw. Münch. med. Wochenschr. 1903. Nr. 16.

V. Kapitel.

Änderungen der Blutmischung durch chemisch-physikalische Einflüsse.

Chemische Alterationen der Blutmischung.

Bei allen Untersuchungen am Blute muß berücksichtigt werden, daß das zirkulierende Blut kein so bestimmt abzugrenzendes Gewebe bildet, wie man es an anderen Organen findet. Das Blut steht vielmehr in inniger Kommunikation mit den Lymphbahnen der Gewebe, und die Lymphbildung im allgemeinen ist zurückzuführen auf einen Übertritt von Blutplasma durch die Wände der kleinsten Gefäße in die Saftspalten der Gewebe, welche man als die ersten Anfänge des Lymphgefäßsystems zu betrachten hat, wenn auch von eigentlichen Gefäßen hier noch keine Rede ist. Auf diesem Übertritt von Plasma beruht die Ernährung sämtlicher Gewebe sowie die sekretorische und sonstige Tätigkeit der Organe. In dem Plasma werden den Zellen die zum Leben und Funktionieren nötigen Stoffe zugeführt.

Den Vorgang des Eintritts von Plasma in die Gewebsspalten führte man früher im wesentlichen auf die Gesetze der Filtration und Osmose zurück; indes hat später Heidenhain in einleuchtender Berechnung nachgewiesen, daß sich die Sekretionen der drüsigen Organe, d. h. die Produktion ihrer spezifischen Sekrete, durch diese einfachen physikalischen Vorgänge nicht wohl erklären lassen. Heidenhain berechnete, daß z. B. bei der Milchsekretion einer Kuh, deren tägliche Milchquantität ca. 42,5 g Kalk enthält, 236000 ccm Lymphe aus dem Blute austreten und für die Sekretion der Drüsenzellen verwandt werden müßten, um dieses Quantum an Kalk zu produzieren, während die höchste Tagesmenge von Lymphe aus dem Ductus thoracicus von Kühen ca. 42600 ccm beträgt.

Heidenhain nahm an, daß es sich bei dem Übertritt von Plasma, also bei der Lymphbildung, um sekretorische Vorgänge in den

Epithelzellen der Blutkapillaren handele, welche in den einzelnen Organen eine verschiedene Lymphe in die Gewebsspalten entsenden von der Zusammensetzung, wie sie für die spezifische Funktion, Sekretion usw. eines jeden Organes notwendig ist. Die Lymphbildung wird nun nach Heidenhain durch verschiedene Stoffe gesteigert, und zwar unterscheidet man eine Gruppe von Stoffen, wie Zucker und Salze, die bei Einverleibung in den Blutstrom eine Anziehung von Flüssigkeit aus den Geweben in den Blutstrom bedingen, wodurch Blut und Lymphe wasserreicher werden; und eine zweite Gruppe von Mitteln, welche einen Übertritt von Flüssigkeit aus dem Blute in den Lymphstrom veranlassen, wodurch derselbe erheblich anschwillt, das Blut konzentrierter wird. Diese Vorgänge lassen sich nach Heidenhain nicht durch Annahme von Filtration und Osmose erklären; er bezeichnet vielmehr diese Stoffe, welche einen eigentümlichen Einfluß auf die Lymphbildung ausüben, als „lymphagoge“ Stoffe. In der zuletzt geschilderten Weise wirken nach Heidenhain Extrakte von Krebsmuskeln, von Köpfen und Leibern von Blutegeln, Pepton u. a. Auf anderem Wege, nämlich durch Untersuchungen über die osmotische Spannkraft des Blutplasma, wurde Hamburger ebenfalls zur Annahme einer sekretorischen Eigenschaft des Gefäßendothels geführt.

Diese Anschauungen von Heidenhain sind in der Folgezeit durch Untersuchungen von Cohnstein, Starling, Róth, Bugarsky, Tangl u. a. wesentlich modifiziert worden, indem diese Autoren nach der van t'Hoffschen Lehre von den Gesetzen des osmotischen Druckes (s. S. 59) nachwiesen, daß tatsächlich die Flüssigkeitsströmungen im Organismus von den Gesetzen des osmotischen Druckes und der Diffusion durch Membranen beherrscht werden, wobei allerdings eine aktive Zelltätigkeit durch Produktion solcher Moleküle, die den osmotischen Druck beeinflussen, eine wichtige resp. entscheidende Rolle spielt.

Zum Verständnis dieser für die Lehre vom Blutplasma und seinen Strömungen wichtigsten Verhältnisse sei hier in Kürze darauf hingewiesen, daß nach Cohnstein die Kapillarwände des Tierkörpers für Salze und andere Körper mit niedrigem Molekulargewicht völlig durchgängig sind, während die Bestandteile des Serum von hohem Molekulargewicht nur in verminderter Konzentration die Kapillarwand passieren, eine Ansicht, die von Róth dahin modifiziert wird, daß die Kapillarwände weder für kristalloide, noch für kolloide Substanzen völlig permeabel oder impermeabel sind, den kolloiden Substanzen aber erheblich höheren Widerstand entgegensetzen.

Es ist nun durch v. Korányi gezeigt worden, daß durch die

Arbeit der Gewebszellen fortdauernd im ganzen Organismus Eiweißmoleküle abgespalten werden, welche einen dauernden Konzentrationszuwachs in der Gewebsflüssigkeit und damit erhöhten Druck in derselben bewirken. Hierdurch werden dauernd Wasserströmungen aus dem Blutserum in die umgebenden Gewebsspalten und Übertritt gelöster Moleküle aus den letzteren in das Blut bewirkt, welches seinerseits sich durch die Sekretion in den Nieren der überschüssigen Stoffe entledigt.

Es findet hiernach eine ununterbrochene Flüssigkeitsströmung der Moleküle des Blutes in die Gewebe statt, welche sich nach den vitalen Bedürfnissen der Gewebszellen reguliert und umgekehrt ein Übertritt der durch die Funktion der Gewebszellen abgespaltenen Moleküle in das Blut, entsprechend der durch die jeweilige Organfunktion bedingten molekulären Konzentration der Gewebsflüssigkeit und dem dadurch bedingten osmotischen Drucke.

Róth definiert dies Verhältnis dahin, daß die Arbeit der Organe durch den Eiweißzerfall den osmotischen Druck in der Gewebsflüssigkeit erhöht und dadurch einen osmotischen Transsudationsstrom erregt, sie produziert also Gewebsflüssigkeit, bezw. Lymphe.

Man muß sich nach diesen neueren Untersuchungen die Flüssigkeitsströmungen durch sog. lymphagoge Stoffe (im Sinne von Heidenhain) erstens als Wirkungen des osmotischen Druckes vorstellen, der z. B. bei Einführung von Salz- und Zuckerlösungen mit höherer molekulärer Konzentration in die Blutbahn ein Überströmen von Flüssigkeit aus den Geweben durch die Kapillarwände in das Blut bewirkt, wobei ein Teil der gelösten Stoffe in die Gewebe diffundiert, während andere lymphagoge Stoffe wahrscheinlich durch eine Einwirkung auf die Tätigkeit gewisser Organzellen zu erhöhtem Stoffumsatz in den Geweben, erhöhter molekulärer Konzentration der Gewebsflüssigkeit und damit zu einem Anschwellen des Lymphstromes in den Geweben führen. Zweitens dürften auch Alterationen des Blutdruckes infolge von Einwirkung der Lymphagoge auf das vasomotorische Nervensystem diese Störungen beeinflussen. (S. nächstes Kapitel.)

Die Moleküle des Blutserum sind nach Bugarszky und Tangl zu 70% anorganischer Natur, und etwas mehr als die Hälfte sämtlicher gelöster Moleküle besteht aus NaCl, welches in dissoziiertem Zustande ungefähr die Hälfte des osmotischen Druckes des Serum bewirkt. Während die Eiweißkörper des Serum erheblichen Schwankungen unterliegen, ist die Konzentration der anorganischen Salze viel konstanter.

Die molekuläre Konzentration des menschlichen Blutes hat sich bei zahlreichen Untersuchungen verschiedenster Autoren als ein sehr konstanter Wert erwiesen, der, mit der Gefrierpunkt-Methode bestimmt, 0,56% beträgt.

Dieser Konzentration isotonisch ist eine Lösung von NaCl von etwa 0,9%.

Aller Wahrscheinlichkeit nach spielen lymphagoge Stoffe in der menschlichen Pathologie eine erhebliche Rolle, doch sind unsere Kenntnisse hierüber einstweilen noch sehr gering.

Gärtner und Römer fanden bei Versuchen, welche mit geringen Modifikationen nach der Art der Heidenhainschen Experimente mit Gewinnung der Lymphe aus den großen Lymphstämmen angestellt wurden, daß auch Tuberkulin und Extrakte des Bacillus pyocyaneus und der Pneumobacillus lymphagoge Wirkungen in derselben Weise wie die zuletzt erwähnten Stoffe ausüben; und auch Löwit konstatierte diese Wirkung bei Experimenten mit Hemialbumose, Pepton, Pepsin, Nuklein, Harnsäure usw.

Ich selbst konnte lymphagoge Wirkungen durch den Nachweis von Umänderungen der Blutdichte bei Einverleibung verschiedener Stoffe nachweisen. So ergaben Extrakte, welche ich aus tuberkulösen, käsigen Massen nach der Methode von Heidenhain hergestellt hatte, bei Einführung in die Blutbahn von Tieren eine unmittelbar folgende Eindickung des Blutes durch Wasserübertritt in die Gewebe, während Extrakte, die in gleicher Weise aus karcinomatösen Produkten hergestellt waren, eine wasseranziehende, blutverdünnende Wirkung ausübten.

Bakterien-Stoffwechselprodukte verhielten sich verschieden, indem z. B. die Produkte der Tuberkel-, Cholera- und Diphtheriebazillen eine eindickende Wirkung auf das Blut ausübten, während nach Injektion von abgetöteten Kulturen verschiedener pyogener Kokken eine starke Verdünnung des Blutes beobachtet wurde.

Interessant ist die große Geschwindigkeit, mit welcher sich diese Überströmungen von Flüssigkeit vom Blute zu den Geweben und umgekehrt vollziehen, da man schon nach der Frist von 2—3 Minuten nach Injektion irgend eines solchen lymphagogen Stoffes Änderungen der Blutdichte von beträchtlicher Größe beobachten kann, eine Tatsache, die ein wichtiges Analogon in den, im nächsten Kapitel zu besprechenden Konzentrationsschwankungen durch vasomotorische Einflüsse findet.

Bekannt ist ferner die große Geschwindigkeit, mit welcher sich das Blut fremder Stoffe entledigt. So wiesen wir z. B schon aus den älteren Versuchen der Ludwigschen Schüler, daß Kochsalz und

Zucker mit großer Schnelligkeit vornehmlich durch die Nieren ausgeschieden werden, so daß ihre Einverleibung in die Blutbahn direkt diuretisch wirkt.

Alle diese Beobachtungen zeigen, wie im Anfang des Kapitels betont wurde, daß nicht nur ein Übertritt von Plasma in die Lymphbahn stattfindet, sondern auch umgekehrt die Lymphe der Gewebe direkt in das Blut zurücktritt, so daß die durch den Stoffwechsel der Zellen in die Lymphe abgeschiedenen Produkte nur zum Teil auf dem Wege der Lymphgefäße gesammelt und durch den Ductus thoracicus, sowie den Truncus lymphaticus dexter in die großen Venenstämme ergossen werden, daß vielmehr ein anderer Teil direkt in die Blutbahn übertreten kann.

Andere chemisch-physikalische Alterationen der Blutmischung treten unter mannigfachen Bedingungen in physiologischen Verhältnissen ein und sind auch für manche pathologische Vorgänge zu berücksichtigen.

Ich rechne hierher die Änderungen der Blutmischung durch reichliches Trinken, wodurch nach kurzer Frist, sobald das Wasser aus dem Magen in den Darm und zur Resorption gelangt, eine deutliche Wasserzunahme im Blute eintritt (Schmaltz), die in kurzer Frist wieder schwindet.

Auch die Frage, ob durch Wasseraufnahme der osmotische Druck des Blutes geändert wird, ist vielfach experimentell bearbeitet worden. Man hat geprüft, ob durch den Genuß von einfachem Wasser oder von Kochsalzlösungen, wie sie z. B. die Quellen von Homburg und Neuenahr darbieten, der osmotische Druck im Blute geändert werde.

Gegenüber den Angaben von Köppe, Dünschmann, Grube, Engelmann, Hughes, Rothschild, die in einer Publikation von Großmann zusammenfassend geschildert sind und einen beträchtlichen Anstieg des osmotischen Druckes im Blute unter dem Einflusse von NaCl-Zufuhr ergaben, stellen H. Strauß und Großmann auf Grund exakter Bestimmungen des Gefrierpunktes am Plasma den Satz auf, daß die Konstanz des osmotischen Druckes eine so energische ist, daß die Aufnahme hypo- oder hypertonischer Kochsalzlösungen weder kurze Zeit nach dem Genusse, noch bei länger fortgesetzten Trinkkuren eine Änderung dieses Druckes bewirkt.

Durch Flüssigkeitsentziehung oder durch mechanische Behinderung der Resorption (Strikturen des Pylorus), tritt eine Wasserabnahme, eine Eindickung des Blutes auf. Dasselbe geschieht bei der Aufnahme von wasserarmer Nahrung infolge vermehrter Abscheidung von Darmsaft.

Durch vermehrte Wasserabgabe von seiten der verschiedenen Organe wird ebenfalls eine Eindickung des Blutes hervorgebracht. So konnte ich bei Menschen, welche nach einem heißen Bade und Genuß von heißem Tee in starken Schweiß gebracht waren, am Ende des Schwitzaktes, bei dem durchschnittlich 1—2 Kilo Schweiß abgeschieden waren, eine Erhöhung des spez. Gewichts des Blutes von 1040 auf 1051 konstatieren, der nach sehr kurzer Frist, sobald die Haut durch energisches Reiben mit wollenen Tüchern getrocknet war, ein Absinken auf das Anfangsgewicht folgte.

Später ist durch Krebs und Meyer, v. Rzetkowski, Lommel u. a. ebenfalls die bluteindickende Wirkung des Schwitzens konstatiert worden. Dieselbe rührt ohne Zweifel davon her, daß durch die Sekretion des Schweißes (spez. Gewicht 1002) dem Plasma ein großes Quantum Wasser, dagegen fast keine festen Bestandteile entzogen werden.

Ebenso wirkt wahrscheinlich eine gesteigerte Diurese wasserentziehend auf das Blut, wie manche Beobachtungen bei Diabetes mellitus und insipidus beweisen, wobei Voraussetzung ist, daß das vermehrt abgeschiedene Harnwasser nicht sofort aus überschüssigem Wassergehalte der Gewebe (Ödemen) ersetzt wird.

Ganz besonders deutlich tritt die eindickende Wirkung vermehrter Flüssigkeitsabscheidungen bei den Darmsekretionen in die Erscheinung, wie im speziellen Kapitel über Darmkrankheiten gezeigt werden wird. Hier sei nur an das bekannte Beispiel der extremen Bluteindickung infolge von Choleradiarrhöen erinnert.

Chemische Beeinflussung des Blutes durch innere Sekretionen. Verschiedenartige Beobachtungen bei gewissen Organerkrankungen, welche mit habituellen Verschlechterungen der Blutmischung verlaufen, haben den Gedanken nahe gelegt, daß es gewisse innere Organsekretionen gibt, die auf die Gesamtblutbildung einen dauernden, also physiologischen stimulierenden Einfluß ausüben, und deren Ausfall bei Erkrankungen des Organs anämische Veränderungen des Blutes bedingen soll.

Die meiste Wahrscheinlichkeit hat diese Annahme bei der inneren Schilddrüsensekretion, deren Ausfallserscheinungen als Kachexia strumipriva, Myxödem und Kretinismus ebenso konstant auftreten, wie auch die Beseitigung der krankhaften Folgezustände, wenigstens der beiden erstgenannten durch Ersatz der fehlenden Schilddrüsensubstanz zu erreichen ist. Die bei den verschiedenen Folgezuständen von Athyreosis neben den sonstigen krankhaften Veränderungen auftretende, oft hochgradige Verschlechterung der Blutmischung, die bei Zufuhr von Schilddrüsensubstanz wieder schwindet, führt die Mehrzahl der Autoren auf eine dauernde, wenn auch quantitativ nur

geringe Sekretion eines die trophischen Funktionen des Knochenmarkes anregenden Sekrets der Schilddrüse zurück. Allerdings steht dieser Anschauung eine andere gegenüber, welche der Schilddrüse einen entgiftenden Einfluß auf schädliche Substanzen, welche im Blute kreisen, beimißt, so daß hiernach die Anämie bei Athyreosis nur durch den Ausfall eines entgiftenden Prinzips zu erklären wäre.

Auch die Ovarien wurden schon von Virchow in Beziehung zur Blutbildung gebracht, und es wurde die Frage erwogen, ob die Geschlechtsorgane einen Einfluß auf die Blutbildung ausüben, speziell bei der Häufigkeit chlorotischer Blutveränderungen zur Zeit der weiblichen Geschlechtsreife. Zahlreiche Autoren haben diese Frage bei der Entstehung des Symptomenbildes der Chlorose (s. d.) in bejahendem Sinne, wenn auch nur in hypothetischer Form, beantwortet. Eine neuere experimentelle Arbeit von Bräuer und v. Seiler, welche junge Hündinnen kastrierten und vor und nachher sorgfältige Untersuchungen des Blutes anstellten, ergibt, daß nach der Kastration ausnahmslos bei völligem Wohlbefinden und gleichbleibendem oder zunehmendem Körpergewicht sowohl der Hämoglobingehalt wie die Zahl der roten Zellen absinken. Gleichzeitig können auch kernhaltige rote Blutzellen auftreten. Irgend welche Veränderungen, welche denen bei menschlicher Chlorose ähnelten, traten nicht auf.

Mit Recht äußern sich Breuer und v. Seiler bezüglich der Deutung ihrer Versuchsergebnisse zurückhaltend, denn wenn man hiernach den Ovarien eine direkte Einwirkung auf die quantitative Blutzellenbildung beimessen wollte, so wäre zunächst die Frage zu beantworten, woher es kommt, daß alle kastrierten Hündinnen schon nach wenig Wochen wieder ganz normales Blut hatten. Man müßte dann annehmen, daß andere Organe resp. deren Sekrete vikarierend eintreten.

Immerhin fordern diese Experimente zu weiteren Prüfungen auf.

Auch die Nebennieren hat man im obigen Sinne zur Blutbildung in Beziehung gebracht und z. B. die Addisonsche Erkrankung für eine Blutkrankheit angesehen. Es ist aber nach neueren Untersuchungen ein Zusammenhang von inneren Sekreten dieses Organs mit der Blutbildung nicht anzunehmen.

Der einzig sichere Reiz auf die Bildung der roten Blutzellen ist meiner Ansicht nach das Sauerstoffbedürfnis des Gesamtkörpers. Wir sehen in der ersten Zeit des extrauterinen Lebens die gewaltigsten Neubildungen von roten Zellen auftreten, zu einer Zeit also, wo von einem Einflusse der Genitalorgane wohl noch keine Rede ist, und es kann gar kein Zweifel sein, daß es in dieser Zeit die gesteigerten Oxydationen infolge der Respirationstätigkeit, der äußeren

Abkühlung, der Nahrungsaufnahme usw. sind, welche die Blutbildung regulieren, und weiterhin ist es unzweifelhaft die Entwickelung und Betätigung der Muskulatur, welche auf das Blut den wichtigsten Einfluß im Sinne eines trophischen Reizes ausübt.

Ob hierneben innere Drüsensekrete auf die Bildung der Sauerstoffträger einen selbständigen Einfluß auszuüben vermögen, muß, wie gesagt, erst durch weitere Experimente zur Sicherheit erwiesen werden.

Literatur.

Breuer u. v. Seiler. Über den Einfluß der Kastration auf den Blutbefund weiblicher Tiere. Arch. f. experim. Path. u. Pharm. Bd. 50. S. 169.

Bujarzsky u. Tangl. Physikal.-chem. Unters. über die molekulären Konzentrationsverhältnisse des Blutserum. Pflüg. Arch. Bd. 72. 1898. S. 541.

Cohnstein. Virch. Arch. Bd. 135 S. 514 u. Pflüg. Arch. Bd. 59, 60, 62, 63.

Gärtner u. Römer. Wien. klin. Wochenschr. 1892. Nr. 2.

Grawitz, E. Klin.-experim. Blutuntersuchungen. Zeitschr. f. kl. Med. Bd. 21. 1893.

Großmann. Über den Einfluß von Trinkkuren auf den osmot. Druck des m. Blutes. D. med. Wochenschr. 1903. Nr. 16.

Grube. Zeitschr. f. diät. u. physikal. Therapie. Bd. VIII. 1903/04. H. 5.

Hamburger. Centralbl. f. Physiol. 1893 u. 1894. Arch. f. Anat. u. Physiol. 1895. Phys. Abt. S. 281.

Heidenhain. Versuche und Fragen zur Lehre von der Lymphbildung. Pflüg. Arch. Bd. 49. 1891.

v. Koranyi. Zeitschr. f. kl. Med. Bd. 33. 1898. H. 1/2.

Krebs u. Meyer. Blutbefund bei Schwitzprozeduren. Zeitschr. f. diät. u. phys. Ther. Bd. VII. 1904. H. 8.

Lommel. D. Arch. f. klin. Med. Bd. 80. 1904.

Löwit. Studien zur Physiol.-Pathol. d. Blutes. Jena 1892.

Róth. Über die Permeabilität der Kapillarwand und deren Bedeutung für den Austausch zwischen Blut- u. Gewebsflüssigkeit. Arch. f. Anat. u. Phys., phys. Abt. 1899. S. 416.

v. Rzetkowski. Zeitschr. f. physik. Ther. Bd. VII. 1904.

Schmaltz. D. Arch. f. klin. Med. Bd. 47. 1891.

Starling. Journal of physiol. Vol. 14. 1893. Vol. 16. 1894. Vol. 17. 1895. Vol. 19. 1896.

Strauß, H. Therap. Monatshefte 1889, H. 11, u. Zeitschr. f. diät. u. physikal. Ther. Bd. VII. 1904. H. 7.

VI. Kapitel.

Änderungen der Blutmischung durch vasomotorische Einflüsse.

Vasomotorische Beeinflussungen der Blutzusammensetzung spielen in der Blut-Pathologie eine große Rolle, und es seien hier die grundlegenden physiologischen Experimente vorweg im Zusammenhang behandelt.

Der fortwährende Austausch von Blutplasma und Gewebslymphe wird nicht allein durch chemische Alterationen des Blutes und der Organzellen oder durch Schwankungen in der Sekretion der Drüsen beeinflußt, sondern es gibt noch andere Momente, welche den Flüssigkeitsstrom nach der einen oder anderen Richtung hin beeinflussen können. Dieselben sind zurückzuführen auf das Verhalten des arteriellen Blutdruckes und Änderungen der Gefäßinnervation, welche in gesundhaften Verhältnissen beträchtliche Schwankungen zeigen können.

Nach Ludwig bedingt jede Steigerung des arteriellen Blutdruckes durch Herbeiführung einer vermehrten Transsudation in das Parenchym der Gewebe eine Erhöhung der relativen Blutkörperchenmenge, und Landois sagt in einem zusammenfassenden Artikel über die Physiologie der Gefäße, daß durch Nerveneinflüsse Verengerung des Gefäßraumes unter Abgabe von Wasser durch die Sekrete stattfindet, und daß umgekehrt Lähmung der Vasomotoren eine Erweiterung der Blutbahn unter Steigerung des Körpergewichtes zur Folge habe.

Die Experimente von Cohnstein und Zuntz ergaben bei Kaninchen nach Durchschneidung des Rückenmarks oberhalb des Ursprunges der Splanchnici eine starke Verminderung der roten Blutkörperchen in der Raumeinheit des Zählapparates, mithin Verdünnung des Blutes infolge der Dilatation der Gefäße, welcher bei nachfolgender elektrischer Reizung des Rückenmarkes eine erhebliche Vermehrung der roten Blutkörperchen folgte. Bei direkter Betrachtung

der Kapillaren unter dem Mikroskope wurden bei Reizungen der Vasokonstriktoren die Kapillaren zum Teil so stark kontrahiert gefunden, daß keine Blutzellen mehr hindurchtraten, sondern dieselben lediglich noch „Vasa serosa“ darstellten. Auch Untersuchungen von G. Stein bei Fiebernden ergaben, daß mit dem Eintritt einer Gefäßerweiterung die Blutdichte herunterging.

Das Verhalten des menschlichen Blutes gegenüber Einwirkungen auf das vasomotorische Nervensystem habe ich zuerst im Jahre 1892 unter Anwendung thermischer Reize studiert und durch Beobachtungen mit Amylnitrit und vergleichende Tierversuche vervollständigt (Lit. Nr. 1).

Diese Versuchsergebnisse sind für das Verständnis mancher pathologischer Befunde im Blute, besonders auch für die Erklärung gewisser hydrotherapeutischer Maßnahmen von Wichtigkeit.

Es ergab sich hierbei als erstes: daß bei kurzdauernder Anwendung von Kälte (kalte Bäder und Duschen) auf die Körperoberfläche infolge der Reizung des vasomotorischen Systems eine deutliche und meist erhebliche Zunahme der Konzentration des Blutes eintrat.

Zweitens: Daß diese Zunahme in sehr kurzer Frist, d. h. schon in wenig Minuten eintrat.

Drittens: Daß bei Lähmung der Vasomotoren durch Einwirkung von Wärme, auch durch Frottieren der Haut, ferner auch durch Einatmung von Amylnitrit eine deutliche Abnahme der Konzentration des Blutes eintrat, die sich ebenfalls in sehr kurzer Zeit abspielte.

Viertens: Daß nach dem Aufhören der reizenden oder lähmenden Einwirkung auf die Vasomotoren die normale Konzentration des Blutes sich in kurzer Frist wiederherstellte.

Diese Verhältnisse wurden 1893 von Winternitz ebenfalls an Menschen und ebenfalls mittels hydriatischer Einwirkungen studiert, wobei sich in Übereinstimmung mit meinen Resultaten nach Kältewirkung auf die Haut beträchtliche Vermehrungen der roten Blutkörperchen fanden, und ebenso konstatierte Knöpfelmacher kurz darauf eine Zunahme dieser Zellen bei Applikation von kalten Bädern, die manchmal fast 30% betrug.

Dasselbe fand weiterhin Breitenstein bei Anwendung von kalten Bädern und ebenso in letzter Zeit E. Becker nach kalten Duschen und Bädern. Aus den Untersuchungen Beckers geht ferner eine Bestätigung meiner Beobachtungen über die Schnelligkeit der Blutveränderungen nach Kälteeinwirkung hervor.

Auch Friedländer fand nach kurzen Kälteeinwirkungen Zu-

nahme der roten Blutkörperchen, sowie des spez. Gewichtes und dabei keine Veränderung der Dichte des Serum. Derselbe fand bei länger dauernder Kälteeinwirkung Abnahme der Blutdichte und glaubt sich daher berechtigt, meine Versuchsergebnisse als widerlegt anzusehen, doch ist es ohne weiteres klar, daß eine lange Kälteeinwirkung zur Vasomotoren-Lähmung führt, und es beweisen daher auch diese Versuche lediglich die Richtigkeit meiner obigen Sätze.

Im Gegensatz hierzu fand neuerdings v. Oordt Herabsetzung der Erythrocytenzahl nach Kälteeinwirkungen, doch lagen bei diesem Autor eigentümliche Verhältnisse vor, da seine Versuchspersonen z. T. schon vor der Kälteeinwirkung abnorm hohe Zahlen von über 6 Millionen aufwiesen.

Diese Zählresultate können nicht die viel exakteren und in ihrer Bedeutung viel sicheren Ergebnisse widerlegen, welche ich vor Jahren mit der Bestimmung des spez. Gewichts des Blutes gewonnen habe, wobei ausnahmslos Erhöhungen nach Kälteeinwirkung, also Zunahme der Konzentration gefunden wurde.

Weniger zahlreich und sicher sind die Ergebnisse der Versuche über Vasomotorenlähmung, da bei der Wärmeeinwirkung erstens durch zu große Hitze (z. B. bei Friedländer im römischen Bade von 60°) Reizungen der Vasomotoren im Spiele sein können, und ferner der Einfluß des Schwitzens schwierig abzuschätzen ist. Am klarsten liegen hier meines Erachtens die erwähnten Versuche mit Amylnitrit.

Versuche von Löwy über Wärmeeinwirkung bei Tieren bestätigten durchaus meine Angaben über das Absinken der Blutdichte infolge davon, ebenso neuere Beobachtung von Krebs und Meyer bei Menschen, welche in warmen Wasserbädern und elektrischen Lichtbädern in bezug auf das Verhalten des Blutes beobachtet wurden.

Wenn somit über die Hauptpunkte der Blutveränderungen infolge von Reizungen und Lähmungen der Vasomotoren keine erheblichen Differenzen bestehen, so ist dies um so mehr der Fall mit der Erklärung dieser Blutveränderungen. Winternitz nahm an, daß durch Reizung der Vasomotoren Blutzellen in die Zirkulation geworfen würden, welche vorher in großen Gefäßstämmen stagnierten, doch läßt sich dies, wie Becker bemerkt, nicht aufrechterhalten, da ganz gewaltige Massen von Blutkörperchen bei Gesunden stagnieren müßten, um diese enormen Vermehrungen der Zellen in der Peripherie zu erklären, und vollends ist ganz unverständlich, wie man sich die plötzliche Abnahme der Zellen bei Lähmung der Vasomotoren denken soll.

Eine Reihe von Autoren wie Friedländer und Loewy berufen sich auf ältere Versuche von Zuntz und Cohnstein, aus denen eine verschiedene Verteilung der Zellen im Gefäßsystem geschlossen wird. Diese Annahme ist durch die Untersuchungen von Becker, welche gleichzeitig am kapillaren und venösen Blute ausgeführt wurden und ganz identische Alterationen in beiden Gefäßprovinzen ergaben,

zwar schon widerlegt, wird aber trotzdem von Friedländer in einer neueren Arbeit aufrechterhalten.

Gegenüber diesen Anschauungen, welche auf Kältereize hin eine Vermehrung der roten Zellen in der Peripherie annehmen, ist von Interesse, auf neuere Untersuchungen von Otfr. Müller über die Blutverteilung im Körper unter dem Einfluß thermischer Reize hinzuweisen. Dieser Autor ermittelte durch Partialwägungen einzelner Körperteile einen ganz konstanten Antagonismus der äußeren und inneren Gefäße bei thermischen Einwirkungen in dem Sinne, daß bei Kältereiz eine Verengerung der peripherischen Gefäße und Dislokation des Blutes nach den Gefäßgebieten des Bauches und Gehirnes stattfindet, während bei Wärmereizen eine Erweiterung der peripherischen Gefäße und Zuströmen von Blut aus den inneren Gefäßgebieten nach der Peripherie zu beobachten ist.

Diese, mit meinen früheren Beobachtungen über das Verhalten des Blutes bei Abkühlungen und Erwärmungen in bester Übereinstimmung stehenden Ergebnisse von O. Müller widerlegen in definitiver Weise nicht nur die obenerwähnten Anschauungen von Winternitz, sondern auch die von Friedländer, da es unverständlich ist, wie eine Anhäufung von roten Zellen in der Peripherie zustande kommen soll, wenn nachweislich mit großer Schnelligkeit große Blutmengen auf den Kältereiz hin nach den inneren Gefäßen geworfen werden, also gerade das Gegenteil von dem stattfindet, was Winternitz' Hypothese annimmt.

Meine eigene Ansicht war von Anfang an die, daß sich die erwähnten schnell eintretenden und sich schnell wieder ausgleichenden Schwankungen der Blutdichte nur im Kapillargebiete abspielen können, daß bei Einwirkung von Kälte auf die Körperoberfläche mit der Kontraktion der Blutgefäße und der Steigerung des Blutdruckes eine Zunahme der Konzentration des Blutes erfolgt, d. h. ein Austritt von Flüssigkeit stattfindet, welcher anscheinend mit der Höhe der Temperaturdifferenz wächst, und daß durch Erwärmung der Körperoberfläche mit der Dilatation der Gefäße und dem Sinken des Blutdruckes ein Übertritt von Flüssigkeit in das Blut, also eine Abnahme der Konzentration stattfindet.

Diese Ansicht stützt sich auf die erwähnten Untersuchungen von Heidenhain über den Austausch von Gewebslymphe und Blutplasma, aus denen hervorgeht, daß, abgesehen vom Glomerulus der Nieren, die Kapillaren nicht direkt die Gewebe versorgen, sondern durch das Medium der sie allseitig umgebenden Lymphe, und v. Bunge gibt neuerdings direkt an, daß diese, die Kapillaren umgebenden Lymphräume den Blut-

gefäßen die Möglichkeit gewähren, ihr Lumen zu ändern und den Druck zu regulieren.

Wenn von Loewy angeführt wird, daß es unwahrscheinlich ist, daß der Flüssigkeitsaustausch zwischen Blut und Geweben sich so schnell vollziehe wie in unsern Versuchen, so kann ich als schlagendes Beispiel für diese Schnelligkeit außer den obenerwähnten Versuchen mit lymphagogen Stoffen den Aderlaß (s. u.) anführen, bei dem ebenfalls in Frist von wenig Sekunden ein Überströmen von Lymphe in das Blut mit größter Sicherheit nachzuweisen ist.

Auch v. Limbeck und Knöpfelmacher schließen sich meiner Erklärung an, und in sorgfältiger kritischer Beleuchtung der verschiedenen Ansichten kommt E. Becker zu dem gleichen Ergebnis, indem er besonders dagegen Verwahrung einlegt, die erwähnten Versuche von Zuntz-Cohnstein hier heranzuziehen, da dieselben auf die vorliegenden Verhältnisse gar nicht anzuwenden sind.

Eine sehr wertvolle Bestätigung der Tatsache, daß durch Steigerung des Blutdruckes Flüssigkeit an die Gewebe abgegeben wird und bei Senkungen des Druckes vermehrter Übertritt von Gewebsflüssigkeit in die Blutgefäße stattfindet, liefern experimentelle neuere Untersuchungen von O. Heß, welcher mit Suprarenin Steigerungen und mit Amylnitrit oder Chloralhydrat (intravenös) Senkungen des Blutdruckes bei Hunden hervorrief und dabei das Blut auch am arteriellen System studierte.

Abgesehen von diesen Bestätigungen, liefern aber die Versuche von Heß eine sehr wichtige neue Tatsache bezüglich des Austausches von Blutgewebsflüssigkeit. Heß fand, daß selbst starke Veränderungen der Blutkonzentration im venösen Gebiete infolge veränderten Blutdruckes bei gleichzeitiger Untersuchung im arteriellen Blute nicht nachzuweisen sind. Er schließt hieraus mit Recht, daß zwischen dem venösen und arteriellen Bezirke eine Stätte der Kompensation gelegen sein muß, wo der Flüssigkeitsaustausch durch Aufnahme oder Abgabe wieder geregelt wird, und zwar kann diese Stätte nur die Lunge sein.

Während also beim normalen Blute die Mischungsverhältnisse im arteriellen und venösen Bezirke völlig gleich sind (Zuntz u. a.), treten bei Blutdruckänderungen Differenzen in dem Sinne ein, daß, im kapillaren Bezirke beginnend und nach den Venen zu sich fortsetzend, Verdünnungen oder Eindickungen des Blutes durch Flüssigkeitsaustausch mit den Geweben eintreten, welche im Lungenkreislauf durch Austausch im entgegengesetzten Sinne wieder ausgeglichen werden, so daß im arteriellen Bezirke wieder die normale Konzentration herrscht.

Ich möchte hierbei aber ausdrücklich bemerken, daß ganz sicher die Lunge nur als ein partieller Ort des Wiederaustausches der Flüssigkeit anzusehen ist, daß vielmehr, zumal bei kurzen Änderungen des Blutdruckes, z. B. durch Vasokonstriktion, der Wiedereintritt von Flüssigkeit in den gesamten betroffenen Gewebskapillaren selbst vor sich geht, zumal wenn sich an die primäre Vasokonstriktion, z. B. durch Kälte, unmittelbar eine Dilatation, z. B. durch Wärmeeinwirkung, anschließt.

Der Flüssigkeitsaustausch im Lungengewebe dürfte in der Pathologie der Zirkulationsstörungen eine wichtige Rolle spielen und wird uns in diesem Kapitel (s. u.) speziell beschäftigen.

In letzter Zeit hat Joh. Müller Vermehrung der Erythrocyten nach körperlichen Anstrengungen im Kapillarblute nachgewiesen, welche nach seinen Untersuchungen durch Austritt von Plasma aus den Gefäßen zu erklären ist. Dieser Austritt nimmt zu bei Steigerung des Blutdruckes.

Außer diesen Veränderungen des Flüssigkeitsgehaltes findet sich nach Wärme- und Kälteeinwirkungen **eine starke Vermehrung der Leukocyten** in den peripherischen Gefäßen, wie zuerst von Rovighi und Winternitz gezeigt wurde. Becker fand nach Kältewirkung die Leukocyten in den Kapillaren vermehrt, in den Venen dagegen vermindert und führt daher die Vermehrung nicht auf eine Neubildung von Leukocyten, sondern auf Retention im Kapillargebiete zurück. Krebs und Meyer fanden beim Schwitzen in Heißluft-, auch elektrischen Glühlichtbädern Vermehrung der Leukocyten, dagegen nicht beim Schwitzen in heißen Wasserbädern.

Auch Decastello und Czinner studierten das Verhalten der Leukocyten nach Nervenreizungen und fanden nach direkter Reizung der Vasokonstriktoren eines zircumskripten Gefäßbezirkes eine Veränderung der Leukocyten im ausströmenden Blute. Die Veränderung der Leukocyten kommt dadurch zustande, daß eine Retention derselben in den reflektorisch kontrahierten Bauchgefäßen eintritt, und fällt fort, wenn der Splanchnicus durchschnitten wird.

Über die Änderungen der Dichte des Serum lauten die Angaben verschieden. Man sollte annehmen, daß bei Vasomotorenlähmung infolge von Wärme das Serum durch Übertritt von Lymphe verdünnt werde, da die Lymphe durchschnittlich die Eiweißstoffe des Plasma in gleichem Verhältnis, aber in geringerer Menge enthält, mithin wasserreicher ist. Bei drei Versuchen von Loewy trat nach kurzer Wärmewirkung tatsächlich zweimal Wasserzunahme im Serum ein, und nach lange dauernder Erwärmung zeigte sich das Serum nur um ein ganz

Geringes konzentrierter, als vorher, trotzdem unzweifelhaft eine starke Wasserabgabe bei den Tieren stattgefunden hatte.

Auch Friedländer, v. Rzetkowski, Krebs und Meyer fanden in einzelnen Versuchen Zunahme, in anderen keine Änderung und wieder in anderen Abnahme der Serumdichte nach Wärmeeinwirkung.

Diese Verschiedenheit ist unschwer durch die unkontrollierbare Einwirkung folgender Faktoren zu erklären: 1. durch den Übertritt von Gewebslymphe infolge der Vasodilatation, wobei die Konzentration dieser Lymphe unbekannt ist, meist aber wohl unter derjenigen des Blutplasma liegt; 2. durch Abgabe von Flüssigkeit sehr niedriger Konzentration infolge der vermehrten Schweißsekretion; 3. durch das sehr schnelle Eintreten der oben geschilderten Regulationsvorgänge im Gesamtkapillargebiete und in der Lunge.

Es ist hiernach leicht verständlich, daß einheitliche Veränderungen am Plasma nach Wärmeeinwirkungen im allgemeinen nicht zu erwarten sind.

Die Angabe von Reineboth und Kohlhardt, daß nach fünf Minuten langen intensiven Abkühlungen auf 10—15° C. bei Kaninchen eine Auflösung von roten Zellen mit Hämoglobinämie eintrete, kann ich nach eigenen Versuchen nicht bestätigen. Läßt man Serum ohne weitere Manipulationen (ohne Zentrifugieren) nach Entnahme des Blutes von den abgekühlten Tieren sich durch Koagulation oder Sedimentierung absetzen, so findet sich keine Spur von Hb darin, wenigstens nicht bei gesunden Tieren. (Vgl. meine Bemerkungen zu dieser Arbeit im Centralblatt für innere Medizin. Lit. 2.)

Wichtig ist schließlich ferner, daß auch durch psychische Erregungen der vasomotorischen Zentren die Blutmischung in der geschilderten Weise verändert werden kann, wie zuerst von Lloyd Jones konstatiert worden ist. Nach eigenen Untersuchungen an Menschen und besonders auch an Tieren kann ich diese Angaben bestätigen. Ich fand dabei, daß besonders bei Kaninchen, welche man ohne Narcotica gefesselt hat, in dem nicht gestauten Venenblute unter dem Einfluß von Schmerzempfindungen ein Steigen des spezifischen Gewichts, also eine Konzentrationszunahme, in beträchtlichem Umfange zu konstatieren ist.

Als wichtigste Resultate lassen sich aus allen, in diesen Kapiteln besprochenen Untersuchungen folgende Sätze ableiten:

1. Die Blutmischung zeigt unter physiologischen Verhältnissen ziemlich erhebliche individuelle Schwankungen, die durch das Lebensalter, das Geschlecht, die Konstitution bedingt sind.
2. Das Gesamtblut ist nicht als ein abgeschlossenes Organ von invariablem Volumen anzusehen, sondern steht

durch das die Kapillaren umgebende System von Lymphräumen in ununterbrochenem Austausche von Stoffen mit den Flüssigkeiten der Gewebe.

3. Die Blutmischung kann durch chemische, physikalische und nervöse Einflüsse vorübergehend geändert werden, und zwar können diese Änderungen sehr schnell eintreten dadurch, daß Flüssigkeit oder fremde Stoffe durch die Kapillarwände in die umgebenden Lymphspalten treten, und umgekehrt Lymphe in das Blut eintritt.
4. Das Blut hat die Eigenschaft, alle diese Änderungen in kurzer Frist auszugleichen, die fremden resp. überschüssigen Stoffe auszuscheiden und wieder in sein mittleres Volumen und Konzentrationsverhältnis zurückzukehren.
5. Dieser Ausgleich tritt, soweit es sich um Flüssigkeits-Zu- oder -Abnahme im Blute handelt, einerseits im Kapillargebiete selbst, andererseits im Lungengewebe ein; in letzterem scheint besonders für länger dauernde Blutdruckänderungen eine wichtige Stätte der Regulation des Flüssigkeitsgehaltes im Blute vorhanden zu sein.

Literatur.

Becker. Über die Veränderungen der Zusammensetzung des Blutes durch vasomotor. Beeinflussungen usw. D. Arch. f. kl. Med. Bd. 70. 1901. S. 17.

Breitenstein. Beiträge zur Kenntnis der Wirkung kühler Bäder auf den Kreislauf Gesunder und Fieberkranker. Arch. f. exper. Pathol. 1896. S. 253.

v. Bunge. Lehrbuch der Physiol. d. Menschen. Leipzig 1901.

Cohnstein u. Zuntz. Pflüg. Arch. Bd. 42.

Deeastello u. Czinner. Über den Einfluß der Veränderungen des Gefäßlumen und des Blutdruckes auf die Leukocytenzahl. Wiener klin. Wochenschr. 1899. S. 395.

Friedländer. Über die Veränderungen der Zusammensetzung des Blutes durch thermische Einflüsse. Kongr. f. innere Med. 1897. S. 386.

Derselbe. Zeitschr. f. phys. u. diät. Therapie. Bd. VII. 1904. H. 8.

Grawitz, E. 1. Klin.-experim. Blutunters. Ztschr. f. kl. Med. Bd. 21. 1892. H. 5/6.
2. Centralbl. f. innere Med. 1900. Nr. 3.

Heidenhain s. vor. Kapitel.

Hess, O. Über die Beeinflussung des Flüssigkeitsaustausches zwischen Blut u. Geweben durch Schwankungen des Blutdruckes. D. Arch. f. klin. Med. Bd. 79. 1903. S. 128.

Krebs u. Meyer. Blutbefund bei Schwitzprozeduren. Zeitschr. f. phys. u. diät. Therapie. Bd. VI. 1903. H. 7.

Knöpfelmacher. Wiener klin. Wochenschr. 1893. S. 810.

Landois. Eulenburgs Realencyklopädie. 2. Aufl. Bd. VII. S. 570.
v. Limbeck. Klin. Pathol. d. Blutes. II. Aufl. 1896.
Lloyd, Jones. Journ. of Physiol. T. VIII. 1887.
Loewy. Über Veränderungen des Blutes durch thermische Einflüsse. Berl. klin. Wochenschr. 1896. Nr. 41, u. Bemerkungen dazu von E. Grawitz. Ibidem Nr. 45.
Müller, Joh. Münch. med. Wochenschr. 1904. Nr. 38.
Müller, O. Über die Blutverteilung im menschlichen Körper usw. Habilitat.-Schr. Marburg 1905.
van Oordt. Zeitschr. f. phys. u. diät. Therapie. Bd. 9. H. 6.
Reineboth u. Kohlhardt. Blutveränderungen infolge von Abkühlung. D. Arch. f. kl. Med. Bd. 65. 1899 und Centralbl. f. inn. Med. 1900. Nr. 3.
v. Rzetkowski. Zeitschr. f. phys. u. diät. Therapie. Bd. VII. H. 3.
Stein. Centralbl. f. klin. Med. 1892. Nr. 23.
Winternitz. Centralbl. f. inn. Med. 1893. Nr. 9 u. Nr. 49.

VII. Kapitel.

Die Bildung der roten Blutzellen.

Die Veränderungen der roten Blutzellen beherrschen das größte Gebiet der klinischen Hämatologie. Sie sind ausschlaggebend für alle die krankhaften Zustände, welche wir unter dem Begriffe der „Anämie“ zusammenfassen. Die genaueste Kenntnis dieser Zellen mit allen ihren Eigentümlichkeiten ist daher eine der wichtigsten Voraussetzungen bei allen folgenden Erörterungen auf dem Gebiete der Blutlehre.

So gut bekannt im allgemeinen die Veränderungen dieser Zellen sind, so sind wir doch noch keineswegs zu einem vollendeten Abschlusse in den Forschungen auf diesem Felde angelangt, ich bin vielmehr der festen Überzeugung, daß viele und gerade sehr wichtige Fragen auf diesem Gebiete, wie z. B. der Einfluß klimatischer Schädlichkeiten, ferner des Mangels an Luft und Licht und anderer Faktoren auf die roten Blutkörperchen, Fragen, die ebenso alltäglich wie schwer zu beantworten sind, unserm Verständnis noch besser erschlossen werden müssen, und daß es zu diesem Zwecke nötig ist, noch feinere Methoden zur Ermittelung morphologischer oder chemischer Schädigungen der roten Zellen zu finden.

Alle solche Untersuchungen müssen auf der Kenntnis des Bildungsvorganges der roten Blutkörperchen sowie der Bildungsstätten selbst basieren, und ich halte es daher für nötig, die Genesis dieser Zellen in einem besonderen Kapitel vor der Beschreibung der fertigen Zellen selbst nach dem heutigen Stande unserer Kenntnisse darzulegen.

Organe der Blutbildung.

Die ersten Blutkörperchen entstehen beim Säugetier im Embryonalleben nach Köllicker in den anfangs soliden Anlagen des Herzens und in den Gefäßen als kernhaltige farblose Zellen, und die farbigen Zellen entwickeln sich aus diesen. Auch in der nächsten Folgezeit findet anfänglich die Hauptbildung der roten Blutkörperchen

innerhalb der Gefäße statt. Im späteren Embryonalleben tritt sodann nach Neumann die Blutbildung in der Leber auf und steht im Vordergrunde gegenüber der Bildung in den Blutgefäßen. Weiterhin (nach dem fünften Monat) nimmt sodann nach Köllicker die Milz an der Blutzellenbildung teil, während die Bedeutung der Leber hierfür successive abnimmt. Endlich tritt dann im Embryonalleben das Knochenmark als Hauptbildungsstätte der roten Blutkörperchen hervor (Bizzozero, Howel, Löwit, Hayem).

Im extrauterinen Leben hat man für gesundhafte Verhältnisse die Bildungsstätte der roten Blutkörperchen im Knochenmarke zu suchen. Die grundlegenden Arbeiten über diese Frage von Neumann (1) und Bizzozero (2) erschienen fast gleichzeitig im Jahre 1868; doch mußte Neumann (3) im Jahre 1876 ausdrücklich die Priorität seiner Entdeckung, welche bis dahin nicht beachtet war, verteidigen. Neumann machte im Jahre 1868 als erster auf die im Knochenmarke außer den sog. Markzellen vorkommenden kernhaltigen roten Blutzellen aufmerksam, welche mit den im embryonalen Leben vorkommenden Zellen durchaus übereinstimmten, und bezeichnete sie als „embryonale Blutzellen“ oder „Entwickelungsformen“. Neumann wie Bizzozero nahmen an, daß diese kernhaltigen Vorstufen im Knochenmark entstehen und sich unter Verlust des Kerns in echte rote Blutkörperchen umbilden und als solche in den Kreislauf treten.

Die Ansicht, daß im extrauterinen Leben unter Umständen auch die Milz als hämatopoetisches Organ anzusehen ist, wurde von Bizzozero und Salvioli besonders auf Grund der Tatsache vertreten, daß das Milzvenenblut reicher an roten Blutkörperchen ist als das Arterienblut, und die genannten Autoren glauben, daß besonders nach profusen Blutungen die Milz als blutbildendes Organ in Tätigkeit trete. Neumann hielt diese Tätigkeit, wenn sie überhaupt vorhanden, jedenfalls für untergeordnet. Eliasberg fand nach Aderlässen und Zerstörung roter Blutkörperchen beim erwachsenen Rinde in den intervaskulären Pulpasträngen starke Vermehrung kernhaltiger roter Blutkörperchen. Maßlow gibt neuerdings an, daß in der Milzpulpa erwachsener Tiere eine Umwandlung von Erythroblasten in kernlose rote Zellen stattfindet, und von Heinz ist nachgewiesen worden, daß bei sehr starken Blutzerstörungen infolge von Einverleibung von Blutgiften sich bei Kaninchen Inseln von Erythroblastengewebe in der Milz finden können, in welchen eine lebhafte Zellenteilung auf wirkliche Neuproduktion von Erythroblasten und weiterhin Erythrocyten hindeutet. Heinz weist darauf hin, daß man bei derartigen schweren Blutgiftanämien auch in den Lymphdrüsen einzelne Erythroblasten findet, aber kein Erythroblastengewebe. Er hält es für wahr-

scheinlich, daß bei derartigen schweren Blutzerstörungen eine Implantation von erythroblastischem Markgewebe in der Milz stattfindet, welches hier einen guten Nährboden findet. Während also, wie wir sehen werden, bei der Leukocytenproduktion verhältnismäßig leicht ein leukoblastisches Gewebe in der Milz auftritt, scheint ein erythroblastisches nur unter der Einwirkung ganz besonders schwerer Anämien aufzutreten, und es wäre von großem Interesse, auch beim Menschen unter ähnlichen pathologischen Verhältnissen auf eine derartige Funktion der Milz zu fahnden.

Nicht minder wichtig sind die Untersuchungen von M. Askanazy über die blutbildende Funktion der Leber im extrauterinen Leben. Dieser Autor fand bei schweren Anämien infolge von Knochencarcinom sowie von Osteosklerose mit hochgradiger Verödung des Markes der meisten Knochen weißliche Einlagerungen im Lebergewebe, die sich als enorme sackartige Dilatationen des Kapillarsytems erwiesen mit kernreichen Zellmassen. Diese Zellen zeigten alle Formen der weiter unten zu besprechenden Markzellen, kernhaltige rote Zellen und Riesenzellen, welche durchaus den Knochenmarksriesenzellen ähnelten. Es hatten sich hier also Herde mit allen Charakteren des zellproduzierenden Markgewebes etabliert, in denen zahlreiche Mitosen auf reichliche Proliferation der Zellen, auch der hämoglobinhaltigen, hindeuteten. Daß diese Zellen von den Endothelien der Gefäße stammten, konnte Askanazy nicht nachweisen, er erwägt die Möglichkeit, ob es sich hier um eine Einschwemmung vom Mutterboden losgelöster Zellen des blutbildenden Apparates handelt.

Nach diesen interessanten Befunden wird man also die bisher gültige Ansicht, daß im extrauterinen Leben das Knochenmark auch unter pathologischen Verhältnissen die einzige Stätte der Erythrocytenbildung sei, revidieren müssen.

Wie oft und unter welchen speziellen Bedingungen bei schweren Anämien Leber und Milz zu ihren embryonalen Funktionen zurückzukehren imstande sind, wird sich erst auf Grund größeren Beobachtungsmaterials erkennen lassen. Nur so viel kann gleich hier bemerkt werden, daß selbst in schwersten Fällen degenerativer Vernichtung der roten Blutzellen die Milz zumeist eher atrophisch als hyperplastisch gefunden wird.

Über **die Blutbildung im ersten Beginne des embryonalen Lebens** sind von Engel, ferner über die Kernschicksale von Israel und Pappenheim (s. u.) umfangreiche Untersuchungen, und zwar von Engel an Embryonen von Menschen und besonders von Schweinen, Mäusen, Hühnchen und Fröschen, ausgeführt worden. Es sollen an dieser Stelle als wichtigste Ergebnisse — soweit die klinische Pathologie des

Blutes in Frage kommt — von Engels Untersuchungen angeführt werden, daß die erste Generation der embryonalen Hämoglobinzellen von sehr großen, runden Zellen mit großem Kerne gebildet wird, deren Protoplasma bei Färbungen den normalen Hämoglobin-Farbenton annimmt. Engel nennt diese Zellen Metrocyten erster Generation und beschreibt als zweite Generation ähnlich große Zellen mit kleinerem Kerne. Während die Zellen der ersten Generation häufig Mitosen zeigen, ist dies bei denen der zweiten Generation nicht nachweisbar.

Schon zur Zeit des Bestehens der ersten Generation finden sich daneben kernlose Erythrocyten, nach einer gewissen Zeit schwinden diese großen Zellen der ersten Generation ganz, später auch die der zweiten. Es finden sich dann die gewöhnlichen Erythroblasten und ferner Megaloblasten, die nach Engel im embryonalen Blute sich durch starke Polychromatophilie gegenüber den Metrocyten auszeichnen und streng von diesen zu unterscheiden sind. Nach Engel entstehen diese polychromatophilen Megaloblasten aus gewöhnlichen polychromatophilen Normoblasten, eine Angabe, die nicht in Übereinstimmung mit dem steht, was wir für das Verhältnis dieser Zellen im postembryonalen Leben annehmen müssen.

Das Knochenmark.

Wie verhält sich nun die Blutbildung im postembryonalen Leben unter normalen Verhältnissen?

Hierfür kommen zunächst die makroskopisch nachweisbaren Veränderungen des Knochenmarkes in Frage, welche nach Individualität und Alter ungemein verschieden sind. Wir unterscheiden das rote, lymphoide, zellenreiche Mark makroskopisch von dem gelben, fettreichen Marke und wissen, daß in der Jugend in allen Röhrenknochen das rote Mark prävaliert, daß im späteren Leben besonders die Extremitätenknochen in verschiedener Ausdehnung fettmarkhaltig werden, während das rote Mark in den platten und kurzen Knochen der verschiedensten Skelettteile dauernd erhalten bleibt. Untersucht man bei den Sektionen häufig diese Verhältnisse des Markes, so fällt auf, daß oft schon bei jugendlichen Individuen eine sehr geringe Menge roten Markes in den Röhrenknochen vorhanden ist, daß sich z. B. aus den Rippen fast gar kein Saft hervorpressen läßt, während ich z. B. erst kürzlich bei einer 75jährigen Frau, die an Dysenterie ohne nennenswerte Anämie starb, die Rippen mit reichlichsten Massen von Marksubstanz erfüllt fand, die mikroskopisch zahlreiche Erythroblasten enthielt.

Durch eine Umwandlung des Fettmarkes infolge allgemeiner Altersatrophie, aber auch nach konsumierenden Krankheiten entsteht das „gelatinöse“ oder „Gallertmark“.

Da es unzweifelhaft für viele Fragen in der Hämatologie von größtem Interesse wäre, über die Quantität des vorhandenen roten Markes in gewissen Knochen Aufschluß zu erhalten, so habe ich vergleichende Untersuchungen an Rippenstücken verschiedener Leichen gemacht, deren Markmasse mittels Durchspülung mit Wasser entfernt wurde und durch die Gewichtsdifferenz vor und nach der Spülung quantitativ bestimmt wurde. Ferner wurde der Eiweißgehalt nach Kjeldahl bestimmt, indes ließen sich keine brauchbaren Schlüsse aus den Resultaten dieser Untersuchungen ziehen, da die Entwicklung des Skeletts zu erhebliche individuelle Verschiedenheiten darbietet.

Ähnliche Bemühungen, über die Quantität der blutbildenden Zellmassen Aufschluß zu erhalten, sind neuerdings darauf gerichtet worden, an feinsten Schnittpräparaten an gehärtetem und gefärbtem Marke die Zahl der Erythroblasten quantitativ zu bestimmen (Hoffmann). Man wird indes selbst beim Tierexperiment diese Untersuchungen nur mit Vorsicht verwerten dürfen, da die zur Vergleichung dienenden Knochen ganz verschieden entwickeltes Mark enthalten können. Untersuchungen am Marke menschlicher Leichen geben mit diesen Methoden keine bestimmten Aufschlüsse.

Ebenso wie für die ganze Frage der Blutbildung sind auch für die topischen Verhältnisse der Markbildung die Lehren von Neumann maßgebend, welcher nachwies, daß die Entwickelung von rotem, funktionierendem, d. h. Erythroblasten enthaltendem Knochenmark bis lange nach der Geburt fortschreitet. Viele neue Knochenkerne treten erst postembryonal in gewissen knorpligen Teilen auf, z. B. in den Handwurzel-, in gewissen Fußwurzelknochen, ebenso im Kehlkopfe, und alle diese Knochen enthalten nach ihrer Entwicklung rotes Mark mit Erythroblasten, so daß man sich von der Vorstellung freimachen muß, daß nur die Röhrenknochen als Matrix der roten Blutzellen anzusehen seien.

Interessant ist ferner die Angabe von Neumann (3), daß auch neugebildete Callusmassen und sonstige Ossifikationen neugebildete Matrix enthalten können.

Die Knochen selbst machen in den verschiedenen Lebensaltern gewisse Entwicklungen durch, von welchen für die Frage der Blutbildung die Markbeschaffenheit der langen Röhrenknochen am wichtigsten ist. Entsprechend der regen Blutbildung finden wir im Kindesalter diese Knochen von rotem, lymphoidem Marke erfüllt und dementsprechend eine sehr stark entwickelte arterielle Blutversorgung des Knochens durch epiphysäre, metaphysäre und diaphysäre Arterien, deren Anordnung und Bedeutung neuerdings von Lexer in schönen Injektionspräparaten demonstriert worden ist.

Mit zunehmendem Alter tritt bei den langen Knochen der Extremitäten die statische Funktion in den Vordergrund gegenüber der

hämatopoetischen. Die kompakte Substanz verstärkt sich auf Kosten des Markes, und das letztere geht in größerem oder geringerem Umfange aus dem lymphoiden Zustande in Fettmark über (vgl. Tafel IV), während gleichzeitig die Blutversorgung des Knochens eine sehr viel spärlichere ist, als im ersten Lebensalter.

Von größtem Interesse aber ist, daß auch im späteren Alter bei stärkerer Inanspruchnahme der Blutbildung das Fettmark wieder in rotes Mark zurückverwandelt werden kann, wie man dies bei perniziösen Anämien in ausgesprochenem Maße sehen kann, wo der ganze lange Röhrenknochen wieder wie in der ersten Kindheit lymphoides Mark zeigen kann. Aber auch nach starken Blutverlusten und bei Infektionskrankheiten können partielle Rückbildungen roten Markes auftreten.

Wie wir sehen werden, kann dieses kompensatorische Eintreten des Markes bei schweren Anämien einerseits durch pathologische Veränderungen des Knochens, besonders Sklerosen, behindert sein, andererseits aber auch ohne solche nachweisbaren Erkrankungen infolge einer funktionellen Schwäche der Marksubstanz ausbleiben.

Berücksichtigt man diese wichtigen Tatsachen über die Verbreitung des blutbildenden Markes, so wird man alle quantitativen Angaben über etwaige geringere Entwicklung roten Markes bei menschlichen Leichenbefunden mit Vorbehalt aufnehmen müssen, da es bei der gewöhnlichen Sektionstechnik ganz unmöglich ist, einen Einblick in diese wichtigen Verhältnisse des Gesamtskeletts zu erhalten.

Regressive Veränderungen am Knochenmarke sind in letzter Zeit experimentell durch die Einwirkung von Röntgenstrahlen erzielt worden. Nach den sorgfältigen Untersuchungen von Heineke werden durch mehrstündige Bestrahlungen in erster Linie die lymphoiden Zellen des Markes, dann die eosinophilen Myelocyten und Mastzellen, später erst die neutrophilen Leukocyten vernichtet, während die Erythroblasten anscheinend resistenter sind, allmählich aber ebenfalls zugrunde gehen. Heineke beschreibt ein solches Knochenmark, in welchem beim Meerschweinchen durch wiederholte Bestrahlungen fast alle Zellen vernichtet sind, derartig, daß der durch den Ausfall der Zellen entstandene leere Raum vielfach durch Fettzellen ausgefüllt ist, die Grundsubstanz ist feinfaserig, zum Teil hyalin umgewandelt, die Kapillaren ektasiert, mit Blut gefüllt, die Erythroblasten sind vermindert.

Diese Wirkungen werden erzielt, gleichgültig, ob die Knochen direkt bestrahlt werden, oder ob irgendwelche Teile der Körperoberfläche von den Strahlen getroffen werden. Allmählich macht sich die Abnahme der Erythroblasten des Markes auch im zirkulierenden Blute bemerkbar, wo Helber und Linser starke

Verminderungen der Zahl der Erythrocyten, sowie das Auftreten von Mikrocyten und Schatten von roten Blutzellen, z. B. bei Kaninchen nach ca. 70 stündiger Bestrahlung, konstatierten.

Von großem Interesse ist die Beobachtung, daß die schweren regressiven Veränderungen des Knochenmarkes vollständig reparationsfähig sind, und daß diese Wiederherstellung, wie Heineke gezeigt hat, bereits kurze Zeit nach dem Aufhören der Bestrahlungen einsetzt und schon nach 3—4 Wochen mit völliger Restitutio ad integrum endet.

Diese Beobachtungen stehen in guter Übereinstimmung mit der bereits lange bekannten, oben erwähnten Fähigkeit rascher Umwandlung des Markes von Fettmark in lymphoides Mark und wiederum der Rückbildung dieses in Fettmark.

(Die Literatur über die Wirkung der Röntgenstrahlen folgt im Kapitel: Leukocytose.)

Die Tätigkeit des Markgewebes.

Wenn man nun an der Annahme festhält, daß postembryonal normaliter das Knochenmark als erythrocytenlieferndes Organ anzusehen ist, so ist damit noch nicht die letzte Frage entschieden, wie man sich diese produktive Tätigkeit des Markes denken soll, und in besonders eingehender Weise hat Neumann (3) die Frage erörtert, ob im Knochenmark lediglich eine Einschwemmung von Mutterzellen stattfindet, die hier eine Stätte der Proliferation finden, oder ob aus dem Markgewebe selbst neue Zellen hervorgehen. Besonders in Rücksicht auf die oben erwähnte postembryonale Entwicklung neuer Knochenmassen mit rotem Marke wäre es von Interesse, zu wissen, ob wir in diesen Markräumen gleichsam nur neue Brutstätten oder wirklich aktiv produzierendes neues Parenchym zu erblicken haben.

Bizzozero bezeichnet als spezielle Bildungsstätte der roten Blutkörperchen im Knochenmarke das Netz der Venenkapillaren, in welchem sich zahlreiche, in Mitose begriffene rote Blutkörperchen finden, so daß dasselbe nach der Ansicht dieses Autors den Drüsen, welche morphologische Elemente absondern, gleichsteht.

Für eine Beteiligung des Markgewebes spricht sich ferner Osler aus, demzufolge die kernhaltigen roten Blutkörperchen aus Markzellen entstehen, und auch nach Obrastzow bilden sich aus blassen Zellen des Markes, entweder durch Einverleibung von Hämoglobin Hämatoblasten, oder die blassen Zellen gehen in gewöhnliche Markzellen über. In ähnlicher Weise äußert sich Howel.

Auch Pappenheim erörtert eingehend die Frage nach der Bildung von Erythroblasten aus den Endothelien der Gefäße. Eine sichere Anschauung hierüber ist z. Z. noch nicht möglich.

Die hämoglobinhaltigen Markzellen des Menschen.

Über die Biologie der normalen kernlosen roten Blutzellen beim erwachsenen Menschen herrschen noch immer verschiedene Ansichten, sowohl betreffs der Abstammung, wie der Entkernung und sonstiger morphologischer Einzelheiten. Der Grund zu diesen Differenzen liegt nicht zum wenigsten darin, daß das Untersuchungsmaterial der Autoren ein sehr verschiedenartiges ist, insofern sich ein Teil auf Untersuchungen über embryonale Blutbildung stützt, ein anderer das Mark verschiedener Tiere studiert, ein großer Teil das abgestorbene Zellmaterial von menschlichen Leichen untersucht, während nur wenige das lebensfrische Mark von erwachsenen Menschen selbst zur Verfügung haben, und hier wiederum fast ausschließlich Mark, das von schwer Erkrankten, z. B. bei Empyemoperationen, gewonnen war.

Ich halte es für wichtig, auf diesen Punkt hinzuweisen, denn weder kann die embryonale Bildung der roten Zellen ohne weiteres auf die Verhältnisse, z. B. der Entkernung beim Erwachsenen, übertragen werden, noch ist die Zellbildung bei Tieren als sicheres Analogon anzusehen, wobei ich nur an die kugligen, solitär in Erythrocyten auftretenden basophilen Körper zu erinnern brauche, die Schmauch zuerst bei Katzen beschrieben hat, die sich bei diesen Tieren physiologisch sehr oft finden, dagegen niemals in den zirkulierenden Erythrocyten des Menschen. Ebenso unsicher sind die feineren histologischen Verhältnisse an den Zellen des toten Knochenmarkes, da hier gerade die ganz jugendlichen, also wichtigsten Entwicklungsstufen der Erythrocyten derartig destruiert werden, daß sich über ihre Klassifizierung zumeist nichts Sicheres aussagen läßt.

Seit längerer Zeit habe ich daher gesundes rotes Mark von Amputierten oder Resezierten der chirurgischen Abteilung unseres Krankenhauses in lebensfrischem Zustande in frischen und gefärbten Präparaten untersucht, auch solches Mark, welches von entzündlichen Krankheiten, wie Empyem, Diabetikergangrän usw., stammte, damit verglichen und bin dabei über gewisse morphologische Verhältnisse der Zellen zu abweichenden Anschauungen gekommen, die auch für die Pathologie von Wichtigkeit sind.

Über die Technik der Markuntersuchungen bemerke ich, daß an sehr feinen Schnitten von stückweise gehärteten Markteilen die Kerne trefflich zu studieren sind, aber die wichtige Frage nach den Größenverhältnissen und Konturen der Zellen wegen ihrer dichten Aneinanderlegung nicht zu lösen ist. Hierfür muß man nach den ursprünglichen Vorschriften von Neumann das Mark aus den Knochen auspressen, und

es gelingt dann ohne jede Zusatzflüssigkeit durch sanftes Abziehen zweier aufeinandergelegter Deckgläser leicht, kleine dazwischengelegte Markteilchen so fein auszubreiten, daß eine große Menge von Zellen isoliert werden, wobei man durch die sehr weiche Beschaffenheit des frischen Markes unterstützt wird.

Die Erythroblasten des gesunden erwachsenen menschlichen Markes haben folgende Eigenschaften: Der Zahl nach finden sich vorwiegend kreisrunde, hämoglobinhaltige Zellen in dem mittleren Durchmesser, den Neumann schon 1868 angab, von 6—9 μ, mithin in der Größe ziemlich schwankend. Diese Zellen enthalten Kerne von sehr verschiedener Größe, von 2—4 μ schwankend. Die größeren Kerne sind verhältnismäßig chromatinärmer als die kleinen Kerne, aber immer noch bei Färbungen intensiver hervortretend, als die meisten Kerne der umgebenden farblosen Zellen. (Vgl. Tafel I, Fig. 1, 2, 3.)

Die größeren Kerne zeigen bei geeigneter Fixierung und Färbung eine deutliche radiäre Anordnung des Chromatins, so daß eine Radfigur (Pappenheim) entsteht, während die Leukocyten eine kleinmaschige Netzfigur des Kernes zeigen. Die kleineren Kerne zeigen eine auffällig intensive Färbbarkeit, das Chromatin ist zusammengerückt, der Kern hat sich verdichtet, und diese Erscheinung der Pyknose wird allgemein als eine Altersveränderung angesehen.

Sehr schön tritt die charakteristische Radiärstruktur der Kerne in den von Grüneberg und mir gewonnenen Photogrammen mit ultravioletter Beleuchtung auf (Tafel III, Nr. 5, 6), die wir weiter unten näher besprechen werden. Hierbei zeigt sich das Kerngerüst, entsprechend der intensiven Färbbarkeit in dem Trockenpräparate, äußerst dunkel infolge geringer Durchlässigkeit für die ultravioletten Strahlen, und der Zelleib unterscheidet sich aufs deutlichste von dem der farblosen Zellen durch seine vollkommene Homogenität, während von den farblosen Typen, wie wir weiterhin sehen werden, anscheinend auch alle solche mittlerer Größe, welche bei Färbungen homogen (basophil) erscheinen, deutliche Differenzierung ihres Protoplasma erkennen lassen.

Bei der Färbung der Erythroblasten findet sich das von Askanazy hervorgehobene Gesetz, daß die Jugendlichkeit einer Zelle durch ausgesprochene Basophilie des Protoplasma charakterisiert ist, in sehr deutlicher Weise bestätigt. Die Erythroblasten, welche Mitosen zeigen, sowie die eben vollendeten Produkte der Zellteilung zeigen meist ausgesprochene Basophilie, die Mehrzahl der großen und kleinen Erythroblasten ist polychromatophil, einzelne nehmen bei Triacidfärbung den Farbenton des Fuchsins an (fuchsinophile Zellen Engel).

Die von Arnold (4) abgebildeten feinen basophilen Körner im Protoplasma von Erythroblasten des tierischen Markes habe ich im

Tafel I.

Fig. 1.

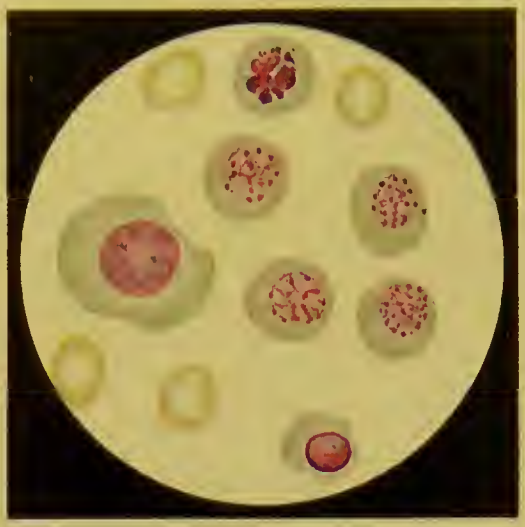


Fig. 2.

Erythroblasten des normalen menschlichen Knochenmarkes.
Megaloblasten und Normoblasten. (Färbung: Methylenblau.)
Oben Mitose. Radiäre Kernstruktur.
Unten Pyknose. (Färbung: Ziemann.)

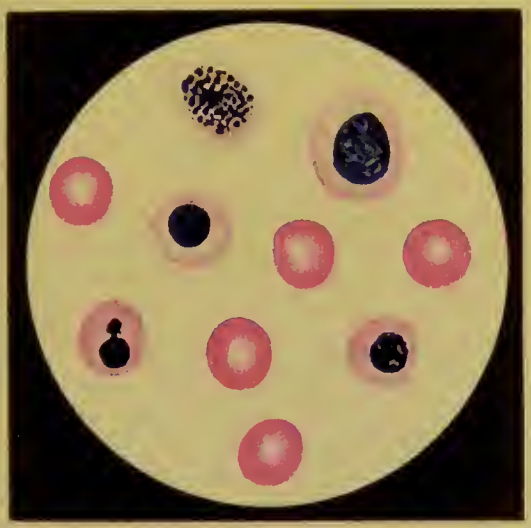


Fig. 3.

Erythroblasten.
Oben Mitose, drei pyknotische Kerne.
(Färbung: Eosin — Hämatoxylin.)

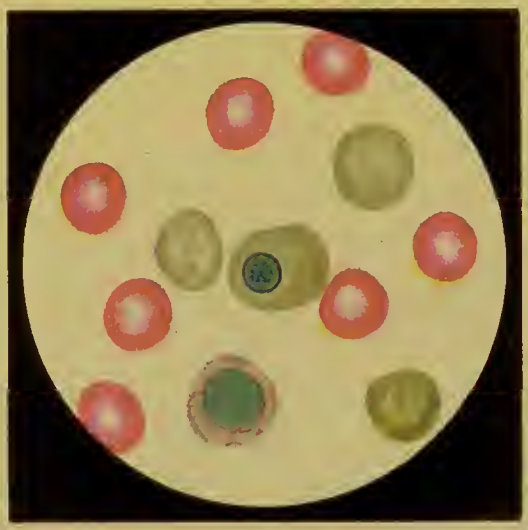


Fig. 4.

Rote Zellen der Cirkulation.
Normocyten. Polychromatophile.
Erythroblasten. (Eosin – Methylenblau.)

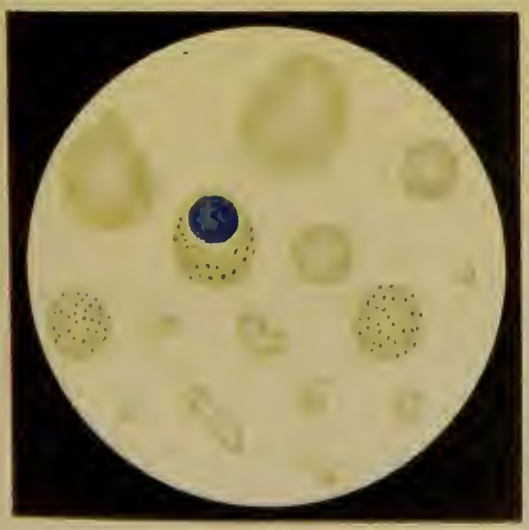


Fig. 5.

Megalocyten, Mikrocyten, Poikilocyten.
Körnige Degeneration. (Methylenblau.)

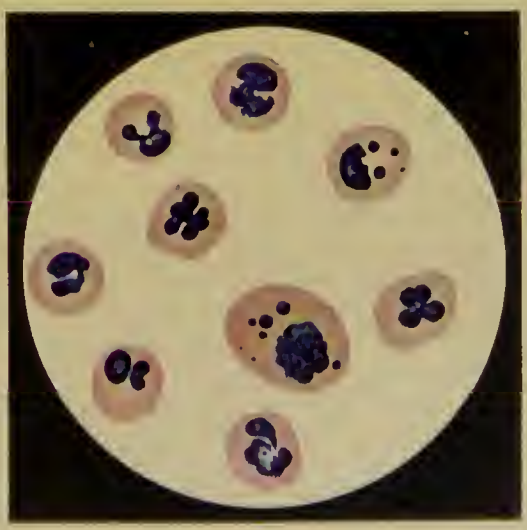


Fig. 6.

Karyolytische Figuren.
(Hämatoxylin.)

Vergr.: 800.

menschlichen Mark nie gefunden. Die Erythroblasten mittlerer Größen bezeichnet man als Normoblasten (Ehrlich).

Es gibt aber im gesunden Mark Erwachsener auch große Formen, welche das Doppelte und mehr des Durchmessers der Normoblasten aufweisen **(Megaloblasten)**, zumeist ausgesprochene Polychromatophilie und einen großen, nicht pyknotischen Kern zeigen. (Vgl. Fig. 1.) Diese Zellen sind im gesunden Mark stets in geringerer Anzahl vorhanden.

Da ich mich mit der Aufstellung der **Megaloblasten als eines Typus der normalen Blutbildung** in einen Gegensatz besonders zu den Ansichten Ehrlichs und seiner Schüler setze, welche die Megaloblasten nur als einen Typus pathologischer Blutbildung ansehen, so führe ich folgendes zur Erläuterung über diese viel diskutierte Zellform an.

Die Megaloblasten werden von Ehrlich und besonders von Engel, der sich dabei auf seine umfangreichen Untersuchungen an Embryonen stützt, lediglich als Typen embryonaler Blutbildung angesehen. Sie sollen beim Erwachsenen nur unter schwersten pathologischen Bedingungen, nach Ehrlich sogar ganz einseitig nur bei essentieller, perniziöser Anämie entstehen und werden von diesem Autor als ein Rückschlag der Blutbildung ins Embryonale aufgefaßt.

Von anderer Seite, z. B. von Mya, wird die abnorme Größe dieser Zellen auf eine Quellung infolge größeren Wasserreichtums des Blutes zurückgeführt, wodurch gleichzeitig der Kernsaft vermehrt wird, und auch der Kern eine Vergrößerung erleidet. Diese Ansicht wird von Pappenheim einer eingehenden Kritik unterzogen, indem er die Möglichkeit von Quellung sowohl bei Makrocyten wie auch bei den Zellen des Embyro durch Wasserreichtum des Blutes und der Gewebe zugibt. aber darauf aufmerksam macht, daß eine solche Quellung nur durch den Bau der Zelle bedingt sein kann, welche infolge eines besonderen osmotischen Äquivalents mehr Plasma aufnimmt, während gleichzeitig andere normal gebaute Zellen vorkommen, die dieser Quellung nicht unterliegen.

Wenn man diese Anschauung auch als richtig gelten läßt, so ist doch damit keineswegs erwiesen, daß es sich bei den großen Formen um einen wirklich biologisch verschiedenen Zelltypus handelt, sondern es kann sich bei diesen Größenunterschieden nur um Zellen derselben Art mit gewissen chemischen Differenzen ihres Baues handeln, ebenso wie eine Leberzelle doch immer Leberzelle bleibt, auch wenn sie durch Einlagerung von Fettröpfchen gequollen und den fettlosen ganz unähnlich geworden ist.

Alle Beobachtungen im pathologischen Blute sprechen dafür, daß die kernlosen großen Formen (Megalocyten) durch Plasmaüberschuß

gequollene Zellen sind, die sich am ausgesprochensten da finden, wo eine Polyplasmie unzweifelhaft vorhanden ist, wie bei der Chlorose. und ebensowenig, wie man die Megalocyten als einen besonderen Typus bezeichnen kann, ist dies bei den Megaloblasten zulässig.

Da die Megaloblasten des normalen Markes vorzugsweise polychromatrophil sind, so ist es wahrscheinlich, daß sie Jugendformen der Blutbildung darstellen, wofür auch die später zu erwähnenden Beobachtungen von Maßlow sprechen. Sie gelangen in originärer Größe ebensowenig als kernlose Formen in die Zirkulation, wie die größeren Erythroblasten von etwa 9 μ, die man so häufig im gesunden Marke trifft, sie müssen also im Marke Veränderungen ihrer Größe erleiden, ehe sie in die Zirkulation gelangen, wenn man nicht annehmen will, daß sie lediglich zur Produktion neuer Zellen durch Teilung dienen, was für physiologische Verhältnisse sehr wahrscheinlich ist.

Auch Schur und Loewy fanden im menschlichen Marke bei verschiedenen Krankheiten, die mit perniziöser Anämie gar nichts zu tun hatten, Megaloblasten in spärlicher Zahl, und Türk mißt ebenfalls den Megaloblasten keine spezifische Bedeutung bei. Dieser Autor sieht ihr Auftreten im Knochenmarke als einen Ausdruck schwerer Schädigung und Reizung dieses Organs an und ihre Einschwemmung ins Blut lediglich als ein Zeichen schwerer Schädigung der Blutregeneration. Ich halte diese letztere Auffassung ebenfalls für richtig, doch darf man von einer pathologischen Marktätigkeit nur dann sprechen, wenn ein wirklich auffälliges Prävalieren der Megaloblasten im Marke vorhanden ist, was nach meinen Erfahrungen selbst bei schwersten Anämien recht selten ist. In einer gewissen Quote sind eben Megaloblasten als physiologische Produkte des Markes auch bei Erwachsenen anzusehen.

Durch Vergleichung vieler Markpräparate von totem und unmittelbar nach der Resektion frisch gewonnenem Material bin ich zu der Überzeugung gekommen, daß diese Zellen ebenso wie die großen farblosen Markzellen infolge ihrer sehr fragilen Konstitution am schnellsten nach dem Absterben zerfallen, so daß man um so weniger Chancen sie zu finden hat, je längere Zeit seit dem Tode verflossen war.

Die Genesis der roten Zellen vollzieht sich beim Erwachsenen aller Wahrscheinlichkeit nach in zweifacher Weise.

Erstens geschieht die Neubildung durch Zellteilung, die schon im Jahre 1846 von Kölliker an embryonalen Blutzellen beobachtet wurde. Nach allen neueren Untersuchungen von Neumann, Flemming, Bizzozero und vielen anderen findet bei den Erythroblasten eine mitotische Kernteilung statt, die sich auch bei gewissen schweren Anämien an solchen Erythroblasten beobachten läßt, die in die Zirkulation eingeschwemmt sind. Es bilden sich also hierbei zwei junge

kernhaltige Zellen aus einer Mutterzelle, ein Vorgang, den Pappenheim als „homöoplastische“ Neubildung bezeichnet. Während aber nach diesem Autor im normalen Marke Erwachsener dieser Neubildungsmodus der seltenere ist, spielt er nach Maßlow die Hauptrolle. (Die Beobachtungen beider beziehen sich anscheinend auf das Mark höherer Wirbeltiere.)

Maßlow fand bei jungen und erwachsenen Tieren Erythroblasten, die das Mehrfache der Dimensionen eines normalen Blutkörperchens ausmachten. Bei diesen Zellen tritt eine gleichmäßige Verkleinerung des Kernes auf, der sich schließlich auflöst und schwindet. Durch diese Verkleinerung des Kernes wird das Gesamtvolumen der Zelle verkleinert, ein Teil der Zellen vermehrt sich durch Mitose.

Ob diese Beobachtungen an Megaloblasten des normalen tierischen Markes auf die normalen menschlichen Megaloblasten zu übertragen sind, läßt sich noch nicht entscheiden.

Zweitens kann die Neubildung roter Zellen aller Wahrscheinlichkeit nach aus einer farblosen Mutterzelle erfolgen, eine Anschauung, welche zuerst von Virchow ausgesprochen, später von Neumann in seiner ersten fundamentalen Veröffentlichung dahin formuliert wurde, daß in den Gefäßen des Knochenmarkes, begünstigt durch eine bedeutende Verlangsamung des Blutstromes, eine Umwandlung reichlich angehäufter, farbloser Zellen in farbige stattfinde.

Auch H. F. Müller und Wertheim nehmen für die weißen und roten Blutkörperchen einen einheitlichen Ausgangspunkt im Blute der Milz, Lymphdrüsen und Knochenmark an. Die roten Blutkörperchen und die polymorphkernigen Leukocyten haben dieselben Mutterzellen, aus welchen durch Mitose sich Tochterzellen entwickeln, die zum Teil unter Aufnahme von Hämoglobin und allmählichem Schwund des Kernes in rote Blutkörperchen übergehen, teils zu ruhenden, einkernigen, den Mutterzellen ähnlichen Zellen (Leukoblasten) werden, die durch Umgestaltung der Kerne und Differenzierung ihres Protoplasma in polymorphkernige Leukocyten übergehen können.

In klarer Weise beschreibt neuerdings Pappenheim diesen Modus der Neubildung derartig, daß aus basophilen Lymphocyten rote Zellen entstehen können, die infolgedessen anfänglich eine polychromatophile Färbung zeigen. Der Kern, der beim Lymphocyten ein kleinmaschiges Netz bildet, erfährt eine Umlagerung des Chromatin in sternförmige resp. radiäre Anordnung (s. o.), er nennt dies die „heteroplastische“ Neubildung der Erythrocyten.

Mit dieser Erklärung würden tatsächlich die vielen schwierig zu deutenden Zellformen, welche im Marke vorkommen und eine sichere

Entscheidung, ob es sich um sog. Lymphocyten oder basophile Erythroblasten handelt, oft kaum zulassen, eine sehr befriedigende Erklärung als Übergangsformen dieses heteroplastischen Entwicklungsmodus finden.

Auch Arnold (4) schließt aus dem Vorkommen gleicher Granulaarten in hämoglobinhaltigen und hämoglobinlosen Zellen des Markes auf eine gemeinsame Entwicklung, d. h. Entwicklung der ersteren aus einer hämoglobinfreien Vorstufe.

Die Entkernung der Erythroblasten.

Mögen nun die roten Knochenmarkszellen aus roten oder farblosen Vorstufen entstanden sein, so müssen sie in jedem Falle vor ihrem Eintritt in die Zirkulation ihren Kern verlieren, und es ist ferner die Tatsache festzuhalten, daß die zirkulierenden Erythrocyten von sehr gleichmäßiger Größe sind, so daß man annehmen muß, daß die großen Erythroblasten (nicht bloß die Megaloblasten) entweder eine Verkleinerung erfahren, etwa in der Art, wie es Maßlow im Anschlusse an die Verkleinerung des Kernes beobachtet hat, oder daß sie unter normalen Verhältnissen überhaupt nicht in die Zirkulation gelangen, sondern lediglich der Neubildung dienen. Es würde dann anzunehmen sein, daß diese Formen als Makrocyten nur dann ausgeschwemmt werden, wenn eine gesteigerte Ausfuhr von Zellen in die Zirkulation stattfindet, worauf bei noch stärkerer Steigerung als nächste Stufe Normoblasten und schließlich bei hochgradiger Reizung Megaloblasten in die Zirkulation geworfen werden, Verhältnisse, auf die wir weiterhin zurückkommen werden.

Über den Modus der Entkernung der Erythroblasten ist viel gestritten worden, und es stehen sich hier im Prinzip zwei Anschauungen gegenüber, die von Kölliker und Neumann einerseits und von Rindfleisch andererseits vertreten werden.

Neumann nimmt an, daß die Kerne des Knochenmarkes die Bedeutung wahrer Zellkerne haben, und daß die Umbildung in kernlose Blutzellen dadurch zustande kommt, daß der Kern allmählich im Innern der Zellen schwindet oder aufhört, als ein von dem gefärbten Zelleibe besonders differenzierter Körper zu existieren, eine Auffassung, bei welcher Neumann früheren Angaben von Kölliker folgt.

Nach Rindfleisch dagegen werden die Kerne der roten Blutkörperchen ausgestoßen und zirkulieren frei im Blute; und ebenso faßt Howel diesen Prozeß auf, infolgedessen die Bikonkavität der roten Blutkörperchen durch die Ausstoßung des Kerns aus der Mitte zustande kommen soll. Während Foa und Osler sich der An-

sicht Neumanns anschließen, tritt Fellner in seinen Auffassungen Rindfleisch bei.

In besonders sorgfältiger Weise wurde neuerdings diese Frage von O. Israel und Pappenheim am Blute von Mäuse-Embryonen studiert, wobei diese Autoren in Übereinstimmung mit Neumann konstatierten, daß das Phänomen der Kernausstoßung, wie es Rindfleisch beschrieben hat, sehr leicht artifiziell durch Präparation von Blut resp. Mark in Kochsalzlösung erzeugt werden kann. Beide Autoren fanden, daß die Kerne verschiedenartige Degenerationsformen durchmachen und durch Karyorrhexis und Pyknose zur Karyolyse und zum völligen Verschwinden innerhalb der Zelle gelangen. Ob sich diese Beobachtungen ohne weiteres auf die Blutbildung bei Erwachsenen übertragen lassen, ist zweifelhaft. Ehrlich-Lazarus nehmen an, daß die Kernausstoßung bei der Umwandlung von Normoblasten in Normocyten, dagegen Karyolyse bei der Umwandlung von Megaloblasten in Megalocyten auftritt.

Zu demselben Schlusse, wie Israel und Pappenhein am embryonalen Blute, gelangte Bettmann bei Untersuchung des durch Arsenikvergiftung pathologisch veränderten Markes erwachsener Tiere. Auch dieser Autor macht auf die mannigfachen degenerativen Schicksale des Kernes aufmerksam, betont z. B., daß der Pyknose nicht immer eine Zertrümmerung des Kernes zu folgen braucht, sondern daß auch ohne diese eine intracelluläre Auflösung erfolgen kann. Auf die sonstigen wertvollen histologischen Details dieser Arbeit kann hier nicht näher eingegangen werden.

In neuester Zeit sind diese Kernschicksale gelegentlich der Diskussion über die Herkunft der feinen basophilen Körner in den Erythrocyten vielfach erörtert worden, und es geht aus diesen neuesten Beobachtungen von Engel, Strauß, E. Grawitz u. v. a. unzweifelhaft hervor, daß die Auflösung des meist pyknotischen Kernes auch in den Erythroblasten normaler Größe ganz vorzugsweise durch Auflösung des Kernes in einzelne gröbere Partikel erfolgt, die in der Zelle selbst verschwinden, da sonst an den zahlreichen derartigen Zellen des zirkulierenden Blutes wenigstens hin und wieder ein Austritt von Kernfragmenten gesehen werden müßte.

Es ist also auch für die Erythroblasten des Erwachsenen die Auflösung des degenerierten Kernes in der Zelle wohl als das Gewöhnliche anzusehen, die Ausstoßung aber des Kernes in toto nach den bestimmten Angaben von Ehrlich ebenfalls als Modus der Entkernung anzuerkennen.

Taf. I zeigt Typen der Karyolyse pyknotischer Kerne von Kranken eigener Beobachtung an Erythroblasten verschiedener Größe, sämtlich aus dem Blute schwer Anämischer.

Durchaus verschieden von den bisher besprochenen Ansichten über Blutbildung ist diejenige von Löwit, nach welchem sich Milz, Mark und Lymphdrüsen in fast gleicher Weise an der Neubildung von roten und weißen Blutkörperchen beteiligen, welche aus zwei völlig getrennten Entwicklungsstufen hervorgehen; Erythroblasten, welche sich durch Karyomitose teilen, und Leukoblasten, die sich durch eine direkte Teilung (divisio indirecta per granula) von den ersteren unterscheiden, ein Teilungsmodus, welcher eine einfache Form im Gegensatz zur divisio per fila (Karyomitose) darstellt. Außerdem zeichnet sich die letztgenannte Form durch Beweglichkeit des Protoplasma aus.

Als wiederum ganz abweichend von allen bisher angeführten Darstellungen ist endlich die Theorie von Hayem zu erwähnen, welcher die Entstehung der roten Blutkörperchen aus den Blutplättchen (Elementarkörperchen — Zimmermann: globulins — Robin; Blutplättchen — Bizzozero; hématoblastes — Hayem) herleitet. Hayem stützt sich hierbei besonders auf die von ihm beobachtete Steigerung der Zahl der Blutplättchen bei Regenerativprozessen im Blute. Er nimmt Übergangsformen zwischen den Blutplättchen und roten Blutkörperchen an, derartig, daß die Plättchen sich vervollkommnen, wachsen und färben, bis sie, oft bevor sie ihren normalen Durchmesser erhalten, die Eigenschaften der roten Blutkörperchen bekommen. Die Blutplättchen entstehen nach Hayem im Protoplasma der weißen Blutkörperchen, innerhalb der Lymphbahn, und diese Zellen stoßen sie aus, bevor sie in die Blutbahn gelangen. Während Pouchet sich auf den Boden derselben Theorie stellt und auch von Recklinghausen, Gobuleff, Schklarewski in kernhaltigen Blutplättchen Vorstufen der roten Blutkörperchen sehen, hat die Theorie von Hayem im übrigen zahlreichen Widerspruch erfahren.

In einem kürzlich erschienenen Werke kommt Hayem (4) auf die Hämatoblastentheorie ausführlich zurück und verweist besonders auf das Studium des Blutes verschiedener Tiere, in welchem sich die Entwicklung der kernhaltigen roten Blutzellen aus Hämatoblasten noch deutlicher verfolgen lassen soll, als bei den kernlosen menschlichen Blutzellen. Er verweist besonders auf eine Arbeit seines Schülers Luzet über die Entwicklung des Blutes bei Tauben und gibt hieraus Abbildungen, welche geeignet sind, Klarheit über seine Ansichten zu bringen. Es finden sich hier nämlich mononukleäre Zellen mit schmalem Protoplasma als Hämatoblasten abgebildet, welche nach ihrer Größe und Struktur jeder alsbald als kleine Lymphocyten ansprechen muß, die aber auch nicht die geringste Ähnlichkeit mit den Blutplättchen des Menschen haben. Es erscheint nach dieser Abbildung sehr wohl möglich, daß sich aus diesen hämoglobinfreien kleinen Zellen bei der Taube rote Blutzellen entwickeln, für die Verhältnisse des menschlichen Blutes besagt dies aber gar nichts, denn es ist ganz ausgeschlossen, daß sich in der Zirkulation aus kleinen Lymphocyten ähnlichen Zellen mit großem Kerne hämoglobinhaltige kernlose Zellen entwickeln.

Es scheint demnach, als ob gerade die von Hayem empfohlene Heranziehung der vergleichenden Anatomie diese ganz unannehmbare Hämatoblastentheorie verschuldet hat.

Literaturverzeichnis am Schlusse von Kap. VIII.

VIII. Kapitel.

Die roten Zellen des menschlichen Blutes.

Die zirkulierenden roten Zellen des gesunden Blutes sind im postembryonalen Leben kreisrunde Scheiben mit einer zentralen Einziehnng (Delle), welche der Zelle auf dem Querschnitt die bekannte Biskuitform verleiht.

Gegen diese bisher ganz allgemein gültige Formbeschreibung erhebt neuerdings J. Weidenreich Einspruch und stellt die „Glockenform" als die wahre Gestalt dieser Zellen auf. Er beruft sich hierbei auf die Erscheinungen im frischen Blutstropfen, in welchem sich die roten Zellen stets als Glocken darstellen sollen, ferner auf die Beobachtung am Blute, welches frisch in Fixationsmittel, wie Osmiumsäure, eingeflossen ist, wobei sich stets Glockenform findet, weiter auf Beobachtungen am zirkulierenden Blute in durchsichtigen Kapillaren. Unverständlich erscheint mir seine Ansicht, daß man in jedem irgendwie fixierten Präparate stets Glocken, fast nie bikonkave Scheiben sieht.

Weidenreich geht in seiner Arbeit von der Annahme aus, daß die neueren Blutuntersuchungen von den Klinikern nur an Trockenpräparaten ausgeführt werden, so daß die wirklichen vitalen Erscheinungsformen der Zellen nicht zur Beobachtung kommen. Diese Anschauung trifft für die von mir und unter meiner Leitung ausgeführten Untersuchungen nicht zu, denn ich habe von jeher, wie auch aus meiner Methodik hervorgeht, die Untersuchung des frischen Blutstropfens als die erste und wichtigste Methode für histologische Studien hervorgehoben und geübt.

Bei diesen im Laufe der Jahre ins Tausendfache gehenden frischen Präparaten ist weder mir noch den zahlreichen Schülern jemals eine Beobachtung vorgekommen, welche für eine Glockenform als normale Erscheinungsform spräche.

Unzweifelhaft können im frischen Blutstropfen die roten Zellen verschiedenartige Formen annehmen. Besonders häufig sieht man die Ränder umgeschlagen, wie bei einem umgekrempten weichen Hute, sie

können sich in verschiedene Formen strecken und drehen, und ich finde den Vergleich von Weidenreich sehr treffend, der auf die Ähnlichkeit mit einem halbgefüllten Gummiball hinweist, dem man platte, halbkuglige und andere Formen geben kann. Daß hierbei auch Glocken- oder Becherformen auftreten können, ist unzweifelhaft, und es erklären sich auch daher Beschreibungen anderer Autoren über Glockenformen, auf welche sich Weidenreich beruft.

Ich kann aber nach meinen Beobachtungen nur die Scheibenform als die wahre Grundform ansehen, in welche sich die Zelle, nachdem die Flüssigkeitsbewegungen im frisch angefertigten Präparate zur Ruhe gekommen sind, einstellt.

Die mittlere Größe dieser Zellen ist 7—7,5 μ im Durchmesser, kleine Abweichungen unter den Zellen sind in jedem Blutströpfchen bezüglich des Durchmessers zu konstatieren, stärkere Ungleichheiten in der Größe sind dagegen bereits als pathologische Erscheinung anzusehen.

Die roten Zellen des menschlichen Blutes sind im extrauterinen Leben normaliter kernlos, sie haben infolgedessen nichts mit der Neuproduktion junger Zellen zu tun, sondern dienen ausschließlich der Funktion des Sauerstoffaustausches, und man nimmt wohl mit Recht an, daß sie diese Funktion in höherem Maße und wahrscheinlich auch mit einer längeren Lebensdauer der einzelnen Zelle erfüllen, als es die kernhaltigen roten Blutzellen vieler niederer Tiere vermögen.

Über **den Bau der roten Blutzelle** bestehen verschiedenartige Anschauungen. Nach der Theorie von Rollet, welche die meisten Anhänger haben dürfte, bestehen die Zellen aus einem Stroma, welches das Hämoglobin enthält. Dieses Stroma, welches der Zelle ihre eigentümliche Form verleiht, ist nach der Ansicht von Ranvier und Hayem membranlos, nach v. Ebner besteht eine dichtere Oberflächenschicht, eine sog. Crusta als äußere Begrenzung.

Nach Ehrlich besteht ebenfalls ein protoplasmatisches Gerüst, welches aber nach außen durch eine Membran abgeschlossen ist, und ebenso rechnet Hamburger mit einer für Wasser permeablen Membran.

H. Koeppe, dessen Anschauungen vorzugsweise durch sehr exakte physikalische Experimente an den Erythrocyten begründet sind, nimmt an, daß diese Zellen von einer semipermeablen Wand umgeben sind, welche aus einem fettähnlichen Stoffe besteht oder solchen enthält, und bei deren Verletzung das Blut durch Hämoglobinaustritt lackfarben wird. Durch Wärme, Säuren, Alkalien wird die Fettwand vernichtet, durch Wasser wird ihre Kontinuität mechanisch verletzt, so daß der Farbstoff austritt.

In ähnlicher Weise nimmt auch Albrecht eine Begrenzung der Zelle durch eine fetthaltige Membran an, und nach Weidenreich, auf dessen historisch-kritische Bearbeitung (Literatur 1) dieser Frage für Spezialstudien hiermit hingewiesen sei, ist das Blutkörperchen eine Blase, bestehend aus einem flüssigen, den Blutfarbstoff enthaltenden Inhalt, dem Endosoma und einer elastischen farblosen Membran, eine Anschauung, welche nach Weidenreich schon von Leeuwenhoek, Schwann und Kölliker vertreten wurde. In interessanten eigenen Versuchen und aus anderweitigen Beobachtungen weist Weidenreich nach, daß der aus dem Innern austretende Blutfarbstoff sich lebhaft mit sauren Farbstoffen färbt, während die Membran schwach basophile Eigenschaften hat, ein Verhalten, welches bei gewissen färberischen Anomalien der Zellen zu beachten ist.

Gegenüber den Angaben von Arnold, Bettmann, Bloch, Ruzicka über protoplasmatische Gerüste dieser Zellen, welche als feine Netze, oder körnig-fibrilläre Strukturen beschrieben worden sind, weist Weidenreich darauf hin, daß es sich hierbei mit Sicherheit um Fällungserscheinungen des Endosoma, d. h. des Hämoglobins, handelt, da man, wie Fischer zuerst gezeigt hat, auch am extrazellulär ausgetretenen Hämoglobin durch die verschiedensten Fällungs- und Fixationsmittel, wie Osmiumsäure, Pikrinsäure, Sublimat usw., punktierte und schollige sowie körnige Gerüste und Netze darstellen kann. Das rote Blutkörperchen besitzt demnach keine protoplasmatische Gerüstsubstanz.

Ganz in demselben Sinne sprechen die von Grüneberg und mir gewonnenen Photogramme bei ultraviolettem Magnesiumlicht, welche in den farblosen Zellen selbst da, wo mit den meisten Farbstoffen keine Differenzierung des Protoplasma zu erzielen ist, deutliche Unterschiede in der Homogenität erkennen lassen, dagegen in den roten Zelllen auch nicht Andeutungen einer Differenzierung ergeben. Einzelne kleinste runde Flecke, die in einigen Zellen sichtbar sind, finden sich ganz gleichartig allenthalben in der interzellulären Plasmaschicht und sind wohl kleinste ausgefüllte Eiweißkörper, die an einigen Stellen zufällig auf den roten Zellen liegen.

In gleicher Weise sprechen diese Photogramme für die Ansicht von Weidenreich, daß irgendwelche Innenkörper oder Reste von Kernsubstanz, sog. Nukleoide, auf welche wir weiterhin zurückkommen werden, in den Zellen nicht existieren, daß sie vielmehr entweder Füllungserscheinungen des Hämoglobin oder, wenn sie basische Affinitäten zeigen, durch ein besonderes Hervortreten der basophilen Zellmembran zu erklären sind.

Als weitere Ansichten über den Bau der roten Zellen ist die von

Foà zu erwähnen, welcher eine peripherische hämoglobinhaltige Schicht und eine innere netzförmige Struktur annahm, in deren Zentrum ursprünglich der Kern gelegen ist.

Schließlich ist die Theorie von Griesbach zu erwähnen, welcher das Blutkörperchen aus einem homogenen, strukturlosen Plasma ohne jede Umhüllung bestehen läßt.

Pathologie der roten Blutzellen.

Veränderungen der roten Blutkörperchen in der Zirkulation treten auf:

1. **in bezug auf die Zahl,**
2. **den Hämoglobingehalt,**
3. **das morphologische Verhalten,**
4. **das färberische Verhalten.**

Bei allen diesen Befunden ist es naturgemäß von größter Wichtigkeit, zu entscheiden, ob dieselben auf einen degenerativen oder regenerativen Prozeß im Blute hindeuten, da am letzten Ende die ganze klinische Hämatologie, soweit die roten Blutkörperchen in Betracht kommen, auf die Frage hinausläuft, ob bei einer gegebenen Krankheit anämisierende, d. h. Blutzellen zerstörende Einflüsse vorhanden sind, oder ob eine regenerative Tätigkeit der blutbildenden Organe eingesetzt hat.

Aus den histologischen Befunden allein lassen sich diese Verhältnisse nicht ohne weiteres erschließen, da naturgemäß beide Prozesse zumeist gemeinsam sich im Blute abspielen, insofern das Blut, das durch irgend ein Gift degenerative Veränderungen erlitten hat, bestrebt ist, durch regenerative Neubildung von Zellen Ersatz zu schaffen. Eine Sicherheit darüber, ob bestimmte zelluläre Veränderungen regenerativen oder degenerativen Charakters sind, läßt sich nur durch große Untersuchungsreihen empirisch dadurch gewinnen, daß man unter genauer Berücksichtigung des Charakters der zu Grunde liegenden Krankheit Vergleichungen anstellt bei solchen Prozessen, wo zweifellos Degenerationen von Blutzellen stattfinden, mit solchen, bei welchen zweifellos regenerative Bildungen die Hauptrolle spielen, wie dies z. B. bei Anwendung von direkten Blutgiften einerseits und bei reinen Regenerationen nach stärkeren Blutverlusten andererseits der Fall ist.

Eine derartige Untersuchungsreihe zur Entscheidung der Frage nach dem Charakter der einzelnen Zellveränderungen ist vor kurzem unter meiner Leitung von Boellke angefertigt worden. Es zeigte sich hierbei, daß die Grundfragen hierbei noch komplizierter liegen, als man vorher annahm, denn selbst das anscheinend einwandfreie Beispiel reiner

Regeneration nach Blutverlusten ist keineswegs eindeutig, vielmehr ist ein prinzipieller Unterschied zwischen Blutungen nach außen und solchen in die inneren Organe, z. B. den Magen- und Darmkanal, da bei letzteren keine reinen Regenerationsveränderungen im Blute auftreten, sondern anscheinend durch Zersetzungen des Blutes im Darme Autotoxine entstehen, welche im Blute Zellen mit degenerativem Typus erscheinen lassen. Außerdem müssen bei diesen Fragen die besprochenen zellulären Bildungen des Knochenmarkes berücksichtigt werden, und auch durch vergleichende Untersuchungen am Tierblute läßt sich manche Klarheit in diese komplizierten Verhältnisse hineinbringen.

Schwankungen der Zahl der roten Blutzellen sind sehr häufige Ereignisse. Sie sind indes nicht ohne weiteres auf Untergang bei Verminderung oder auf Neubildung bei Vermehrung zu beziehen, da diese Schwankungen durchaus nicht eindeutig sind, vielmehr schon lediglich durch Veränderung der Plasmamenge beeinflußt werden können.

Der Hämoglobingehalt der einzelnen Zellen läßt sich, abgesehen von den kolorimetrischen und Eisenbestimmungen (vgl. S. 39) größerer Blutmengen, schon aus den einzelnen roten Blutzellen des mikroskopischen Präparates durch die Färbung der Zellen erkennen.

Im frischen Präparat erscheinen hämoglobinarme Zellen blaß gegenüber den gelblich gefärbten normalen, und im fixierten und gefärbten Präparate zeigen ebenfalls die hämoglobinarmen Zellen einen blassen Farbenton entsprechend der verringerten Menge des Hämoglobin. Am auffälligsten wird dieses Verhalten, wenn einzelne Zellen sich in normaler Weise intensiv färben, einzelne dagegen auffällig blaß bleiben. Außerdem findet man unter den hämoglobinarmen Zellen häufig solche, welche nur in der Peripherie einen gut gefärbten schmalen Saum zeigen, während der größere zentrale Teil der Zelle nur ganz schwach gefärbt erscheint.

Diese im färberischen Verhalten nachweisbaren Verringerungen und Ungleichmäßigkeiten des Hämoglobingehaltes der Zellen sind unter allen Umständen pathologisch.

Mallet hat in vergleichenden Untersuchungen gefunden, daß die Färbekraft des Blutes und der Eisengehalt, beide auf Hb berechnet, ungleiche Werte geben und schließt aus einem Befunde von normaler Eisenmenge bei herabgesetzter Färbekraft auf das Vorhandensein von „jungem“ Hämoglobin. Besonders nach Blutverlusten tritt eine auffällige Inkongruenz in diesem Sinne auf, was demnach für besonders reichliche Mengen von jungem Hb sprechen würde. (Ob seine Methodik: Hématoskope und Ferrometer für diese Schlüsse auf reifes und junges Hb ausreichend sind, erscheint fraglich.)

Von den morphologischen Veränderungen ist die Stechapfelform der roten Zellen seit langem bekannt. Man kann an jedem mikroskopischen Präparate, in welchem die roten Blutkörperchen sich in einfacher Schicht verteilt haben, meist zuerst an der Randzone beobachten, wie die Zellen ihre Scheibenform verlieren und Unebenheiten und Höcker bilden, wodurch die sog. Maulbeerform entsteht, wobei die Größe der Zelle annähernd erhalten ist. Weiterhin treten an der Oberfläche feine Spitzen hervor, so daß die ganze Oberfläche damit besetzt erscheint. Die Blutkörperchen schrumpfen in eine Kugelgestalt zusammen, verkleinern dadurch bedeutend ihren Durchmesser und bilden die sog. Stechapfelform. In manchen Fällen kann man gleichzeitig einen Austritt von Hämoglobin an solchen Stellen beobachten, wo die Stechapfelformen dicht gedrängt in dickeren Partien des Präparates auftreten.

Die Stechapfelformen treten unzweifelhaft bei jedem Blute infolge verschiedener äußerer Einwirkungen, ganz besonders aber infolge von Verdunstung, Eintrocknung, großer Kälte der Glasflächen, ferner infolge von Druck, Quetschungen und ähnlichen mechanischen Alterationen auf. Weidenreich ist geneigt, alle diese äußeren Formveränderungen durch Erhöhung oder Verminderung in der Spannung der Zellmembran ausschließlich infolge von Änderungen des chemisch-physikalischen Verhaltens des Serums zu erklären.

Dieselben Veränderungen kommen auch im sorgfältig angefertigten, vor jedem Insult bewahrten Blutströpfchen durch Verdunstung von der Peripherie her zustande. Ferner aber auch, und das ist als ein unzweifelhaftes pathologisches Zeichen anzusehen, im Zentrum des Präparates ganz kurze Frist nach Anfertigung desselben. Diese frühzeitigen Stechapfelbildungen können manchmal unmittelbar, d. h. wenige Sekunden nach Anfertigung des Präparates, in der ganzen Ausbreitung des Gesichtsfeldes deutlich vorhanden sein, während für gewöhnlich 15—30 und mehr Minuten verfließen, bis die Stechapfelbildungen von der Peripherie nach dem Zentrum fortschreiten.

Gleichzeitig pflegt bei derartigen Blutproben die Geldrollenbildung, welche in den dickeren Partien des Präparates auftritt, gestört zu sein, so daß diese Rollenbildung gar nicht oder nur angedeutet zur Beobachtung kommt. Nachdem im Jahre 1884 C. Gerhardt in einer Dissertation von Fick das Auftreten dieser Phänomene, d. h. der vorzeitigen Stechapfelbildung und verhinderten Geldrollenbildung, hat beschreiben lassen, sind auch von anderen Autoren z. B. Brightwood, Hayem, Hoffmeyer und vom Verfasser bei verschiedenen Krankheitszuständen diese Phänomene beobachtet worden, und neuerdings hat Dr. Jogicheß unter meiner Leitung diese Frage an einem sehr großen

Krankenmaterial nachgeprüft, wobei sich zeigte, daß diese Erscheinungen bei Leberkrankheiten, Pneumonie, Nephritis u. a. an den Zellen auftreten können und aller Wahrscheinlichkeit nach als ein Ausdruck verringerter Resistenz der roten Blutzellen bei Einwirkung von chemisch reizenden Stoffen zu betrachten sind.

Abnorm große rote Blutkörperchen, Megalocyten, kommen unter verschiedenen Verhältnissen vor. Sie zeigen Durchschnittsmaße von 7—12 μ, sind meist auffällig blaß mit wenig oder gar nicht ausgesprochener Delle, zeigen häufig nicht die kreisrunde Form, sondern verändern auch bei vorsichtigster Anfertigung der Präparate leicht ihre Konturen. Bei Färbung mit Eosin usw. erscheinen sie blasser als die normalen Zellen.

Diese Zellen machen den Eindruck des Gequollenen, und sie finden sich tatsächlich bei vielen Zuständen von Flüssigkeitszunahme im Blute. Ob indes diese Quellung im zirkulierenden Blute eintritt, oder ob diese Zellen schon im Knochenmarke gebildet werden, ist schwierig zu sagen. Für die letztere Annahme sprechen die Beobachtungen am Marke selbst, wo schon normaliter die mittleren Durchmesser der Erythroblasten größer sind, als die der normalen roten Blutkörperchen, so daß, wie wir auf S. 104 sahen, zum normalen Reifungsprozeß neben der Entkernung auch eine Verkleinerung vieler Erythroblasten gehört.

Es würde also die Annahme nahe liegen, daß die Megalocyten jugendliche rote Zellen sind, welche vorzeitig, d. h. vor vollendeter Reifung in die Zirkulation gelangt sind, eine Annahme, die z. B. das Auftreten dieser Zellen nach schweren Blutungen gut erklären würde.

Es ist aber auch die erste Möglichkeit zu berücksichtigen, daß diese Zellen infolge von Wasserzunahme des Blutes einerseits und infolge pathologischer Beschaffenheit ihrer Zellsubstanz andererseits in der Zirkulation eine Quellung erlitten haben, die im Gegensatze zu der ersten Erklärung eine degenerative Veränderung bedeuten würde.

Das häufige Auftreten dieser Zellen nach Blutungen und auch bei Chlorose, wo von degenerativen Prozessen keine Rede ist, läßt sie mit Sicherheit vielfach als Jugendformen erscheinen, während viele Befunde bei schweren Anämien dafür sprechen, daß dieselbe Zellform auch als degenerative Form auftreten kann — ein Beispiel dafür, wie schwierig selbst diese einfachen morphologischen Veränderungen im Blute zu deuten sind.

Abnorm kleine rote Blutkörperchen, Mikrocyten, zeigen die kreisrunde Gestalt der normalen, mit ausgeprägter Delle, sind gut ge-

färbt und unterscheiden sich von den normalen lediglich durch die Verkleinerung des Durchmessers auf etwa die Hälfte.

Die Mikrocyten werden von Hayem, Eichhorst, Eisenlohr als Jugendformen roter Blutkörperchen angesehen, weil sie zu Zeiten gesteigerter Neubildung auftreten, von Quincke dagegen, Masius und Vanlair als alternde, dem Untergange nahe Formen; während Litten sie für eine Folge von Veränderungen des Salzgehaltes im Blute hält. Biernacki hat neuerdings die sehr plausible Erklärung gegeben, daß die roten Blutkörperchen im zirkulierenden Blute Plasma enthalten und daß die Mikrocytose durch Abgabe von Plasma aus den Zellen zustande komme.

Aus alledem geht hervor, daß diesen kleinen Formen schwerlich eine einheitliche pathologische Bedeutung zuzumessen ist, daß sie keinesfalls lediglich als Regenerationsformen zu betrachten sind, sondern wahrscheinlich nicht nur präformiert ins Blut gelangen, sondern sich auch in der Zirkulation unter gewissen Einflüssen aus Normocyten bilden können.

Kernhaltige rote Blutkörperchen normaler Größe (Normoblasten) finden sich bei ganz verschiedenartigen Zuständen im Blute. Sie sind als Jugendformen aufzufassen, welche in unreifem Zustande, d. h. bevor der Kern geschwunden ist, in die Zirkulation gelangt sind, häufig färben sich diese Zellen ebenso wie die Erythroblasten des Markes polychromatophil.

Die kernhaltigen Erythrocyten im Blute sind stets als Folge einer abnormen Reizung des Knochenmarkes aufzufassen und zwar erstens einer indirekten Reizung, die dann zustande kommt, wenn die Blutmischung sehr verschlechtert ist, wenn z. B. durch Blutverlust oder irgend ein sonstiges anämisierendes Prinzip die Zahl der Hämoglobinträger erheblich verringert ist. Diese „anämische“ Beschaffenheit des Blutes übt einen Reiz auf das Knochenmark aus, auf den das letztere mit einer erhöhten Zellenausfuhr reagiert, die bei stärkerer Inanspruchnahme nicht mehr durch die im Marke vorrätigen kernlosen, reifen Zellen gedeckt werden kann, so daß erstens — wie wir sahen — die noch nicht ganz reifen Megalocyten, zweitens aber die noch weniger reifen Erythroblasten zur Ausfuhr gelangen.

Wie man sich die Reizwirkung selbst vorstellen soll, ist schwer zu sagen. Ob es die Verarmung des Blutes an Sauerstoff ist, die eine kompensatorische Mehrleistung des Knochenmarkes bewirkt, oder ob durch sonstige Veränderungen des Chemismus in dem anämischen Blute eine Einwirkung auf das Mark stattfindet, wie z. B. Schaumann annimmt, kann einstweilen noch nicht entschieden werden.

Zweitens können durch direkte Reizwirkung auf das Knochenmark kernhaltige Zellen zur Ausschwemmung kommen, wenn das Mark selbst erkrankt ist, wie bei Leukämie und Knochentumoren.

Sehen wir von dieser zweiten Möglichkeit ab, so ergibt sich, daß die Erythroblasten bei fast allen Anämien zwar ein Zeichen regenerativer Tätigkeit des Markes sind, daß aber immer schon schwerere Alterationen der Blutmischung vorhanden sein müssen, wenn diese Formen im Blute erscheinen.

Das letztere ist in noch höherem Grade der Fall, wenn solche kernhaltigen Formen auftreten, die im gesunden Marke an sich spärlich vorhanden sind, wie die Megaloblasten. Sie zeigen einerseits, daß die Blutbildung im Marke selbst gestört ist, und Ehrlich spricht von einem Rückschlag der Blutbildung ins Embryonale, wenn viele derartige Zellen im Marke auftreten, und sie zeigen ferner, daß die Ausfuhr derselben aus dem Mark eine überstürzte ist, mithin stets eine starke Reizung durch schwere anämische Zustände vorliegt.

Eine besondere pathognomonische Bedeutung, wie Ehrlich annimmt, kommt diesen Zellen indes nicht zu.

Mitotische Kernteilungsbilder an Erythroblasten sind im zirkulierenden Blute zuerst von Troje bei Leukämie, später von vielen anderen beobachtet worden.

Diese Typen der homöoplastischen Vermehrung der Erythrocyten sind verhältnismäßig seltene Erscheinungen im zirkulierenden Blute und bisher fast ausschließlich bei Leukämie beobachtet worden. Viel häufiger sind die auf S. 107 besprochenen und in Fig. 6 abgebildeten regressiven Kernfiguren im Blute zu beobachten, die sich als Abschnürungen, Sprossungen und vollständige Auflösungen des pyknotischen Kernes innerhalb der roten Zelle darstellen und häufige Erscheinungen im Blute schwerer Anämien verschiedenster Herkunft sind.

Überblicken wir all die geschilderten Formveränderungen, so ergibt sich, daß wir als Typen gesteigerter Neubildung die Megalocyten und kernhaltigen Formen anzusehen haben. Doch sei nochmals darauf hingewiesen, daß alle diese morphologischen Veränderungen nicht eindeutig sind.

Deformierte rote Blutkörperchen, Poikilocyten, sind im Gegensatze zu den vorhergehenden Formen stets als degenerative Zeichen anzusehen.

Die äußerlichen Veränderungen dieser roten Blutkörperchen geben sich durch bizarre Gestaltungen kund, welche zuerst von Damon, später von Friedreich und Mosler erwähnt wurden und durch Quinckes Beschreibung in weiterem Maße die Aufmerksamkeit auf sich zogen. Diese Gestaltsveränderungen bestehen in einer eigentümlichen Verzerrung der Konturen, infolge deren bald eine Birn-, eine Flaschenform, eine Hantel-, Spindel- oder Sternform erscheint, während in den

höchsten Graden degenerativer Veränderung äußerst kleine blasse Kügelchen von verzerrter Form und geringem Farbvermögen auftreten, die man am besten wohl als Krüppelform bezeichnet (s. Taf. I Fig. 5). Quincke hat diese Formen Poikilocyten benannt und vindizierte ihnen eine diagnostische Bedeutung für die perniciöse Anämie, doch hat man dieselben später auch bei anderen und leichteren anämischen Zuständen häufig beobachtet. Häufig zeigen die kleinen Poikilocyten Kontraktilitätserscheinungen, wodurch sie den Eindruck von Mikroparasiten hervorrufen können (s. perniciöse Anämie).

Die großen Formen sind anscheinend mangelhaft konstituierte Zellen, welche anstatt der normalen kreisrunden Form äußerst nachgiebige, gleichsam schlaffe Konturen zeigen, so daß alle die erwähnten bizarren Formen entstehen. Die kleinen Formen muß man nach Ehrlich als Teilungs- oder Abschnürungsprodukte von roten Blutkörperchen halten; Ehrlich nennt sie daher „Schistocyten".

Das färberische Verhalten der roten Blutkörperchen. Die Hämoglobin führenden Zellen zeigen bei Behandlung mit Farbstoffen, wie Ehrlich zuerst nachwies, im gesunden Zustande eine Affinität zu sauren Farbstoffen, wie Eosin, Orange, Säurefuchsin usw., während, wie wir auf S. 102 sahen, das Protoplasma der ganz jungen Erythroblasten des Markes ausgesprochene Basophilie zeigt. Zwischen diesen beiden Färbungen steht nun die folgende:

Die polychromatophile Färbung (Polychromasie) der roten Zellen besteht darin, daß in diffuser, gleichmäßiger Weise das ganze Protoplasma der Zellen bei Anwendung einfacher und kombinierter Farbstoffe nicht die reine Hämoglobinfärbung zeigt, sondern eine Mischfarbe, die durch die Einwirkung des basischen Farbstoffes bedingt wird und die in manchen Fällen so stark hervortreten kann, daß das Hämoglobin fast rein basophil gefärbt wird.

So erscheinen bei einfacher Methylenblaufärbung die normalen Zellen grün, die polychromatophilen schwach bläulich, bei Färbung mit Eosin-Methylenblau die normalen rot, die polychromatophilen violett in verschiedenen Nüancen usw. Gabritschewski wies darauf hin, daß lebende rote Blutkörperchen keine Affinität zu Farbstoffen besitzen, sich also achromatophil verhalten, daß gesunde fixierte rote Blutkörperchen sich bei Behandlung mit Farbmischungen nur mit einer Farbe tingieren, monochromatophil sind; während Erythrocyten bei Anämien verschiedene Farbstoffe aufnehmen, sich also polychromatophil verhalten.

Die Bedeutung dieser recht auffälligen färberischen Anomalie ist viel diskutiert worden.

Ehrlich, (2) welcher dieselbe zuerst fand, hielt sie für ein exquisit

degeneratives Zeichen und benannte diese Färbung daher als „anämische Degeneration“ der Zellen.

Nach Ehrlich kommt die Polychromatophilie durch eine Koagulationsnekrose des Diskoplasma zustande, welches durch Einlagerung fremder Substanzen tinktorielle Änderungen erleidet. Er sieht diese Blutzellen für Altersformen der roten Blutkörperchen an, während Gabritschewski im Gegenteil dieselben für Vorstufen, Jugendformen der roten Blutkörperchen hält. Maragliano nimmt, wie Ehrlich, nekrobiotische Vorgänge in den roten Blutkörperchen als Ursache dieser Färbung an.

Askanazy und Schaumann beobachteten Polychromatophilie auch in Blutkörperchen, deren Kerne in Teilung begriffen waren, und nach denselben Autoren kommen einzelne violette Körnchen gelegentlich im sonst normalen Hämoglobin vor.

Askanazy fand im Knochenmark der frisch resezierten Rippe fast alle kernhaltigen roten Blutkörperchen mit polychromatophiler Färbung und hält dieselbe auf Grund dieser und der vorher erwähnten Beobachtungen ebenfalls für ein Zeichen jugendlichen Alters der Zellen.

Tatsächlich ist die Polychromatophilie in den Erythroblasten des gesunden menschlichen Knochenmarkes so überwiegend häufig, sie findet sich ferner so besonders deutlich in Zellen, die sich durch ihre Kernstruktur (Mitose cf. Fig. 2) als unzweifelhaft jugendliche Formen dokumentieren, daß sie in allen diesen Fällen unmöglich als degeneratives Zeichen aufgefaßt werden kann.

Auch Ehrlich, der noch vor kurzem in seinem mit Lazarus herausgegebenen Werke in ausführlicher und sehr bestimmter Weise die rein degenerative Bedeutung der Polychromatophilie betonte, hat späterhin (3) seine Ansicht geändert und zugegeben, daß diese Färbung physiologisch vorkommt, aber auch als degeneratives Zeichen auftreten kann. Engel (4) dagegen hält auch noch jetzt an der degenerativen Natur dieser Färbung fest.

Welker hat an Tieren vergleichende Untersuchungen angestellt und gefunden, daß basophile Erythrocyten bei Tauben, Mäusen, Meerschweinchen, Katzen und Hunden physiologisch vorkommen, dagegen beim Ochsen und Pferd fehlen. Aus eigener Erfahrung kann ich hinzufügen, daß weiße Mäuse meist zahlreiche polychromatophile Zellen zeigen; ebenso sind sie bei Fröschen oft reichlich zu finden.

Eine sehr einfache Erklärung für das Phänomen der Polychromasie ergibt sich nach Weidenreich aus dem von ihm angenommenen Bau der roten Zellen (s. S. 111). Hiernach besteht die Zelle aus einer inneren flüssigen Hämoglobinschicht mit starker Oxyphilie und einer basophilen

Membran, und es ist nach Weidenreich ein stärkeres Hervortreten der basophilen Färbung einfach durch verringerten Hämoglobingehalt zu erklären, infolgedessen die Färbung der Membran prävaliert. Hiernach wird die Polychromatophilie einerseits im Jugendzustande dadurch bedingt, daß die Zelle noch nicht vollständig hämoglobinhaltig ist, und umgekehrt kann bei absterbenden Zellen dasselbe Phänomen durch Abgabe von Hämoglobin auftreten.

Diese Auffassung, welche sehr plausibel erscheint, bestätigt die von mir früher auf Grund klinischer Erfahrungen ausgesprochene Ansicht, daß man die Polychromatophilie der zirkulierenden Erythrocyten in der Mehrzahl der Fälle als Zeichen der Jugendlichkeit der Zellen, also als regeneratives Phänomen betrachten muß. Daneben aber kann dieselbe färberische Veränderung des Protoplasma unter der Einwirkung von Giften und sonstigen Schädigungen, mithin als ein Zeichen der Degeneration auftreten.

Die körnige Degeneration.

Als sicher degenerativer Natur sind Veränderungen in dem färberischen Verhalten der Zellen anzusehen, welche darin bestehen, daß bei Anwendung basischer Farbstoffe feinste punktförmige Körnchen zumeist in großer Menge in den Blutscheiben auftreten, so daß beispielsweise bei Anwendung von Methylenblau die diffus grünen Blutscheiben mit feinsten dunkelblauen Pünktchen besetzt erscheinen (Fig. 5). Diese Veränderung habe ich als „körnige Degeneration“ bezeichnet. Unzweifelhaft wurden derartige basophile Körner bereits früher von Ehrlich, Askanazy, Schaumann u. a. gesehen; sie wurden indessen wegen ihrer Basophilie ohne weiteres als Reste von Kernsubstanz, also als karyolytische Erscheinungen aufgefaßt.

Im Anschluß an Beobachtungen von A. Plehn, welcher basophile Körner in den roten Zellen bei Tropenbewohnern als Jugendformen der Malariaparasiten beschrieb, wurde ich auf ähnliche Befunde nicht nur bei einheimischen Malariakranken, sondern bei vielen andern Kranken aufmerksam und konnte im Verein mit meinem Mitarbeiter Hamel konstatieren, daß die feinen basophilen Körnchen in den roten Zellen ein sehr feines, sehr sicheres und sehr früh auftretendes Reagens auf protoplasma-schädigende Gifte ist, so daß m. E. diese körnige Degeneration ein sehr wertvolles frühes Symptom für ganz verschiedenartige, die Blutkörperchen schädigende Einwirkungen ist.

Die Darstellung dieser Körnchen ist eine sehr einfache. Es genügt eine Färbung des mit Alkohol fixierten Präparates mit alkalischem Methylenblau für

30 Sekunden mit reichlicher nachfolgender Wasserspülung, um die Körnchen deutlich zu färben, die indessen nur bei Ölimmersion und guter Beleuchtung zu finden sind.

Nach meiner ersten Publikation hierüber erschienen sehr bald Bestätigungen meiner Angaben durch Litten, Strauß, Cohn, Moritz, Bloch u. a., und die anfänglich von einigen Autoren, besonders von Engel, Sabrazès und Jawein aufgestellte Behauptung, daß auch diese feinsten Körner Endprozesse einer Karyolyse seien, ist heute, abgesehen von einigen, unten zu erwähnenden Autoren, aufgegeben. Tatsächlich lassen sich karyolytische Abbröckelungen von Kernsubstanz durch ihre grobe Struktur, durch die geringe Zahl der Bröckel und durch den meist vorhandenen, deutlich erkennbaren Kernrest wohl immer ohne Schwierigkeit von den mit feinen Punkten übersäten degenerierten Zellen unterscheiden (vgl. Fig. 6). Beweisend gegen die karyolytische Natur dieser Zellen ist, daß man diese feinen Körnchen niemals in den Zellen des Knochenmarkes antrifft, merkwürdigerweise auch nicht bei solchen Krankheiten, wo sie intra vitam in großer Menge im zirkulierenden Blute vorhanden waren. Beweisend ist ferner, daß sie häufig in solchen Zellen auftreten, wo sich neben ihnen ein völlig intakter runder Kern findet, und besonders beweisend sind die überaus zahlreichen Beobachtungen, welche wir bei verschiedenen Kranken gemacht haben, bei denen zahllose körnig degenerierte Zellen im Blute zirkulierten, ohne daß auch nur ein einziger Erythroblast angetroffen wurde.

Pappenheim (3) und Ehrlich (zit. nach Plehn) schließen sich der Auffassung an, daß wir es bei dieser basophilen Körnung mit degenerativen Veränderungen des Plasma der roten Zellen zu tun haben.

Auch Weidenreich hebt hervor, daß Giftstoffe verschiedener Art diese Körnchenbildung hervorrufen, und nimmt danach ebenfalls an, daß sie der Ausdruck einer Degeneration sind, ohne daß sich jedoch bestimmt sagen läßt, ob die Körnchen im Endosoma oder in der Membran sitzen. Weidenreich warnt davor, aus gleicher färberischer Eigentümlichkeit (Basophilie) ohne weiteres auf eine Verwandtschaft mit der Kernsubstanz zu schließen.

Gegenüber der Auffassung dieser Körnchen als degenerativer Bildungen haben neuerdings P. Schmidt und Naegeli verschiedene Einwendungen erhoben und die Anschauung vertreten, daß es sich hierbei gerade im Gegenteil um Zeichen der Jugendlichkeit, also regenerative Produkte, handle.

Während Schmidts sehr sorgfältige Untersuchungen dadurch von vornherein nicht gut diskutabel sind, weil sie vorzugsweise an Malariakranken und Rekonvaleszenten ausgeführt wurden, in deren Blut nach A. Plehn auch mit jungen basophilen Malariaparasiten gerechnet werden muß, erhebt Naegeli mehr theoretische, beinahe philosophische Einwendungen gegen meine Annahme der Entstehung der Körnchen durch Giftbildung. Naegeli ist der Ansicht, daß diese meine Annahme zu einer bedenklichen Humoralpathologie führe, daß es eine offenkundige

Petitio principii sei, wenn ich annähme, daß dort, wo keine Körnchen im Blute seien, auch keine Blutgifte wirksam wären!

Dieser Autor würde zu so sonderbaren Beschuldigungen nicht gekommen sein, wenn er sich zuvor die Mühe genommen hätte, meine Ansichten über Blutgiftwirkungen, die in diesem Buche bequem genug nachzulesen sind, kennen zu lernen. Es ist mir nirgends eingefallen, zu behaupten, daß alle Blutgifte in derselben Weise, d. h. durch Körnchenbildung, auf die Zellen einwirken, wohl aber hat man allen Grund, an Giftwirkung zu denken, wenn Körnchen positiv vorhanden sind.

Ebenso ist es Naegeli völlig unverständlich, daß Bloch bei schwerster perniciöser Anämie die Körnchen mitunter vermißt hat, was mir allerdings bisher noch nicht begegnet ist. Abgesehen davon, daß bei perniciösen Anämien die Giftwirkungen nicht kontinuierlich sind (s. u.), hätte Naegeli ebenfalls aus diesem Buche sehen können, daß perniciöse Anämien auch ohne Giftwirkung eintreten können.

Schließlich zitiert dieser Autor wieder Tierversuche von Sabrazès und erwähnt eigene analoge mit Bleivergiftung, welche gegen meine Gifttheorie sprechen sollen, obwohl schon vor einigen Jahren mein Mitarbeiter Löwenthal gezeigt hat, daß die Erythrocyten von Tieren augenscheinlich in ganz besonderer, noch keineswegs ganz klarer Weise auf hygienische Einflüsse (Kälte, Nässe) mit Körnchenbildung reagieren, so daß die experimentelle Erzeugung der Körnchen nicht ohne weiteres auf die menschliche Pathologie Anwendung finden darf.

Gegenüber diesen, zum Teil rein spekulativen und zum andern Teil durch frühere Arbeiten bereits widerlegten Einwendungen hat Boellke unter meiner Leitung an größeren Reihen von Kranken erstens klinisch die Frage dahin entschieden, daß bei reiner Blutregeneration infolge von Blutung nach außen, ebenso bei Neugeborenen niemals Körnchenbildung auftritt, daß sie dagegen nicht selten bei Blutungen in den Intestinaltraktus vorhanden ist, woraus sich in Rücksicht auf alle sonstigen klinischen Beobachtungen der Schluß ziehen läßt, daß durch Zersetzung des Blutes im Darmkanal toxische Produkte gebildet werden.

Zweitens hat Boellke histologisch den Beweis gebracht, daß diese Körnchen etwas anderes sind als Kernreste, da er, wie auch früher schon Bloch, bei Färbung mit Pyronin-Methylgrün (letzteres nach Pappenheim exquisites Kernfärbungsmittel), an hunderten von Präparaten stets die Kerne und ihre Trümmer blaugrün, die basophilen Körnchen dagegen intensiv rot fand.

Wenn Naegeli ohne eigene positive Befunde am Knochenmarke trotz aller früheren Mitteilungen über negative Befunde die Körnchenbildung wieder in das Mark verlegt, so muß ich auf Grund vieler eigener neuerer histologischer Untersuchungen am menschlichen Knochenmarke nochmals betonen, daß hier die Körnchen niemals, weder normaliter noch bei überstürzter Neubildung zu finden sind, außer wenn sie in ganz vereinzelten Exemplaren bei schweren Anämien oder Kachexien eingeschwemmt sind.

Wie aus einer neueren Arbeit von Plehn über Malaria (s. o.) hervorgeht, hält dieser Autor die von ihm gefundenen groben basophilen Körner bei Malariakranken nach wie vor für Vorstufen der Malariaparasiten, und man würde demnach basophile Produkte in den roten Blutzellen des Menschen unterscheiden müssen:

1. als degenerative Veränderungen des Zelleibes, wobei sie meist in Form massenhafter feiner Punkte erscheinen;
2. als Produkte der Karyolyse, wobei einzelne gröbere Kernreste neben dem aufgefaserten Kerne auftreten;
3. als Vorstufen der Malariaparasiten.

Für die Differentialdiagnose dieser verschiedenen basophilen Produkte ist erstens die erwähnte Pyronin-Methylgrünfärbung zu verwenden, zweitens sind die degenerativen und karyolytischen Produkte meist schon beim bloßen Betrachten, ganz sicher aber bei Berücksichtigung der sonstigen Blutveränderungen zu unterscheiden, und drittens würde für junge Malariaparasiten der Nachweis der Chromatinfärbung (Giemsa) zu fordern sein.

Die große Bedeutung dieser degenerierten Zellen für alle beginnenden Verschlechterungen der Blutmischung infolge von Giftstoffen wird bei den verschiedensten Kapiteln hervorgehoben werden.

Die sog. Innenkörper. Eine andere färberische Eigentümlichkeit, welche ebenfalls bei Einwirkung von Blutgiften vorkommt und zuerst von Ehrlich beschrieben worden ist, besteht darin, daß sich im Innern der Zellen bei Behandlung mit sauren Farbstoffen ein rundlicher Körper bildet, welcher sich durch besondere Affinität zu den sauren Farbstoffen auszeichnet, also gewissermaßen einen oxyphilen Körper darstellt, den Ehrlich als „hämoglobinämischen Innenkörper“ bezeichnet. Diese Bildungen treten bei Einwirkung schwerer, zu Hämocytolyse führender Giftstoffe auf.

Ähnliche grobe Körner, welche sich aber mit basischen Stoffen färben, sind bei Katzen und anderen Tieren von Schmauch, Heinz, O. Schultz u. a. nachgewiesen worden, doch kommen diese beim Menschen nicht vor.

Nach Weidenreich ist es sehr wahrscheinlich, daß es sich bei allen diesen Gebilden um Schädigungen der roten Zellen handelt, infolgedessen es zu Ausscheidungen vielleicht in flüssiger Form innerhalb der Zellen kommt, welche bei der Fixation kugelige Gestalt annehmen und je nach ihrer chemischen Struktur saure oder basische Stoffe anziehen.

Wiederum ganz anderer Herkunft sind die von Rosin und Bibergeil bei vitaler Färbung gefundenen basophilen Punkte, oder richtiger Strichelungen, welche eine eigenartige konzentrische Stellung einnehmen. Diese Produkte entstehen in jedem Blute bei längerem Aufenthalte in der feuchten Kammer, sie sind aber sicher nicht präformiert im nativen Blute, da sie sonst mit den ultravioletten Strahlen unzweifelhaft differenziert würden; auch sind mir bei frisch fixierten Präparaten noch niemals ähnliche Bilder vorgekommen.

Es handelt sich hier unzweifelhaft um Kunstprodukte, welche in der absterbenden Zelle entstehen und vielleicht auf einer Faltung oder Runzelung der Zellmembran infolge von Hämoglobinaustritt beruhen, wodurch in der einfachsten Weise die gestrichelte basophile Färbung erklärt wäre.

Daß die „körnige Degeneration“ keine Erscheinung der Nekrobiose ist, also mit den Veränderungen von Rosin und Bibergeil nichts zu tun hat, geht auch aus den Untersuchungen von Bodon hervor, welcher sie niemals bei absterbenden Erythrocyten fand.

Lebensdauer und Untergang der roten Blutzellen.

Die Lebensdauer der roten Zellen wird im allgemeinen auf 3—4 Wochen geschätzt, die Zellen finden alsdann in physiologischen Verhältnissen ihren Untergang nicht in der Zirkulation, sondern in erster Linie in der Leber, ferner wahrscheinlich auch in der Milz und dem Knochenmarke.

Besonders durch die Untersuchungen von Quincke wissen wir, daß in den Leberzellen eine Umprägung des Hämoglobin der abgestorbenen Erythrocyten in Gallenfarbstoff stattfindet, wobei zu berücksichtigen ist, daß das Bilirubin höchst wahrscheinlich identisch ist mit dem eisenfreien Hämatoidin. Es wird also in der Leber eine eisenfreie Komponente des Hb zur Ausscheidung gebracht. und zwar steht, wie wir beim Kapitel der Hämocytolyse sehen werden, die Gallenfarbstoffproduktion im direkten Verhältnis zur Quantität der absterbenden roten Blutzellen.

Das Eisen des Hb bleibt, wie die Untersuchungen von Quincke u. a. lehren, zunächst in der Leber deponiert und findet sich hier in den Leberzellen selbst, in den Endothelien der Kapillaren, vielleicht auch frei im Gefäßlumen, ferner in den sog. Kupfferschen Sternzellen, im Bindegewebe und den Gefäßscheiden.

Für die Untersuchung der Leber auf Eisengehalt empfiehlt Quincke, abgesehen von quantitativen Fe-Bestimmungen, die einfache Behandlung mit Schwefelammonium, die schon makroskopisch die Eisendepots durch ihre grüne Färbung anzeigt und auch in mikroskopischen Schnitten brauchbar ist.

Der normale Eisengehalt der Leber beträgt nach Quincke 80—200 mg auf 100 g Trockensubstanz.

Vermehrung des Eisengehaltes der Leber wird von Quincke als „Siderosis“ bezeichnet, und zwar muß man unterscheiden zwischen Eisenanhäufungen infolge medikamentöser Eisenresorption „Pharmako-

siderosis“ (Naunyn) und „Hämosiderosis“ infolge vermehrten Unterganges von roten Blutkörperchen.

Diese letzte Form der Siderosis spielt bei allen Krankheiten mit vermehrtem Blutkörperchenzerfall eine große Rolle und wird uns bei verschiedenen Kapiteln beschäftigen.

Außer in der Leber finden sich physiologisch in der Milz und dem Knochenmarke Eisendepots, und man nimmt an, daß alle diese Depots das Bildungsmaterial für junge Hämoglobinzellen enthalten.

Die morphologischen Veränderungen der Erythrocyten bei ihrem Untergange bestehen nach Bodon in einer Verkleinerung und Schrumpfung infolge von Hämoglobinaustritt. Dabei werden die Zellen polychromatophil, nehmen nur wenig, schließlich gar keinen Farbstoff auf. Die Delle wird unregelmäßig linear, polygonal verzerrt, schließlich zerfasern die Ränder der Zelle, die letztere zerreißt und gelangt so zur Auflösung.

Verhältnis der roten Blutkörperchen zum Blutplasma.

Überläßt man eine Portion Blut ohne irgendwelche Zutat sich selbst, so sammelt sich bekanntlich die Masse der roten Blutkörperchen als Koagulum am Boden des Gefäßes an, während eine allmählich zunehmende Quantität von Serum (Plasma minus Fibrin) abgeschieden wird.

Nach Zusatz von gerinnungshemmenden Mitteln zum ausfließenden Blute (Natriumoxalat usw.) oder solchen, die man im Tierexperiment schon in vivo in das Blut überführen kann (Albumosen, Pepton) tritt eine einfache Sedimentierung ein, wobei sich die roten Blutkörperchen zu Boden senken und das Plasma die obere Schicht einnimmt.

Es ist nun eine bis heute nicht entschiedene Frage, ob dieser Trennung der zelligen und flüssigen Bestandteile des Blutes außerhalb des Gefäßsystems ein ähnliches Verhältnis während der Zirkulation entspricht, d. h. 1. ob auch im kreisenden Blute Zellen und Flüssigkeit voneinander getrennt zirkulieren und 2. ob sie in demselben quantitativen Verhältnis voneinander getrennt sind wie außerhalb des Körpers.

Die erste maßgebende Anschauung hierüber war die von Prevost und Dumas, welche die Blutzelle vom umgebenden Plasma durchtränkt, mechanisch imbibiert ansahen. Im Gegensatze hierzu erklärte C. A. Schmidt, auf dessen epochemachende Blutuntersuchungen „zur Charakteristik der epidemischen Cholera“ (1850) wir mehrfach zurückkommen werden, Zellen und Flüssigkeit für ganz getrennte Komponenten des Blutes, zwischen denen allerdings Diffusionserscheinungen auftreten können.

Von den späteren Untersuchern hat sich die Mehrzahl dieser letzten Anschauung angeschlossen. Es sind indes in letzter Zeit Beobachtungen gemacht worden, welche wieder mehr für die alte Anschauung von Prevost und Dumas sprechen dürften, Besonders durch die Untersuchungen von Hamburger, Lackschewitz, v. Limbeck hat sich gezeigt, daß innige Wechselbeziehungen zwischen roten Blutkörperchen und Plasma bestehen. Hamburger hat die, von H. de Vries und van t'Hoff gefundenen Gesetze des osmotischen Druckes in interessanten Versuchen auf physiologische und pathologische Verhältnisse beim Menschen übertragen und gefunden, daß diejenige Salzlösung, welche im Blute des Menschen, wie auch anderer Warmblüter weder eine Quellung noch eine Schrumpfung hervorruft, welche also dem menschlichen Plasma „isotonisch" ist, z. B. eine 0,9% NaCl-Lösung ist. Andere Salzlösungen verhalten sich isotonisch bei einer Konzentration, deren Molekulargewicht der erwähnten NaCl-Lösung entspricht. Es ist nach diesen Versuchen irrtümlich, die 0,6% NaCl-Lösung als „physiologische" zu bezeichnen, da diese Konzentration lediglich für das Froschblut annähernd isotonisch ist, die Blutkörperchen des Menschen dagegen in dieser Lösung quellen. Lösungen von stärkerer Konzentration bezeichnet Hamburger als „hyperisotonische", solche von schwächerer Konzentration als „hypisotonische". Nach Hamburger sind die roten Blutkörperchen des zirkulierenden Blutes für Salze permeabel, und nach Versetzung defibrinierten Blutes mit isotonischen, hyperisotonischen und hypisotonischen Salz- und Zuckerlösungen findet eine Auswechselung von Bestandteilen in den Verhältnissen statt, daß die wasseranziehende Kraft weder der Blutkörperchen noch des Serum eine Änderung erfährt.

Die Berechnungen von Hamburger sind von Koeppe einer Kritik unterworfen und für nicht ganz zuverlässig erklärt worden, da Hamburger bei seinen Berechnungen über die Einwirkung des osmotischen Druckes von Kochsalzlösungen auf die Struktur der roten Blutkörperchen die Dissoziation des NaCl in der Lösung außer Betracht gelassen hatte, außerdem sind nach Koeppe die Strukturverhältnisse der roten Blutkörperchen komplizierter, als man bisher annahm.

Nach diesem Autor haben die roten Zellen durch ihre Moleküle einen bestimmten osmotischen Druck und nehmen daher in dem sie umgebenden Medium ein bestimmtes Volumen ein. Ändert sich nun die molekuläre Konzentration dieses Medium z. B. durch Verringerung des Molekülgehaltes, wird also das Serum hypisotonisch, so tritt eine Quellung der Blutzellen ein, jedoch ändert sich nach Koeppe das Volumen der Zellen nicht gleichmäßig und nicht völlig äquivalent der

Konzentrationsänderung, es bleibt vielmehr im Innern der Zellen ein Zustand erhöhter Konzentration, der nach Koeppe auf die Elastizität des Zellgewebes zurückzuführen ist. Ob dies durch eine Zellwand, durch das Protoplasmagerüst oder sonstige Strukturverhältnisse der Zellen bedingt ist, läßt sich nicht sicher sagen.

Die praktisch wichtige Frage nach der Konzentration einer für den Menschen „physiologischen", d. h. äquimolekulären Kochsalzlösung, wird indes durch diese interessanten Angaben von Koeppe, wie es scheint, nicht wesentlich alteriert, denn wenn man die Kochsalzlösung nach demselben Gefrierpunkte, wie ihn das menschliche Blut zeigt, nämlich von — 0,56° C., berechnet, so erhält man ebenfalls eine etwa 0,9%ige physiologische NaCl-Lösung.

Die Resistenz der roten Blutkörperchen.

Die Untersuchungen über das Verhalten der Erythrocyten in isotonischen, in höher und niedriger konzentrierten Salzlösungen sind sicher von größter Wichtigkeit für das Verständnis vieler physiologischen Fragen. Man hat infolgedessen eine exakte Methodik geschaffen (s. S. 57), um die Widerstandsfähigkeit dieser Zellen gegenüber der auflösenden Wirkung niedrig konzentrierter Salzlösungen ziffernmäßig zu bestimmen, und spricht bei den hiermit gewonnenen Zahlen von der Resistenz der Erythrocyten schlechthin. Zahlreiche neuere Arbeiten auf diesem Gebiete beschäftigen sich mit diesen Resistenzbestimmungen bei pathologischen Veränderungen, die in den späteren Kapiteln im einzelnen behandelt werden.

Ich muß aber hier folgende allgemeine Bemerkungen über diese Frage vorausschicken:

Die Hauptfrage der klinischen Pathologie der Erythrocyten gipfelt ohne Zweifel in dem Verhalten der roten Zellen gegenüber schädigenden Einflüssen irgendwelcher Art. Die Entstehung der Anämien ist nur zu verstehen, wenn man die Schädigungen selbst kennt, welche auf die roten Zellen deletär einwirken und wenn man ferner die Art und Weise dieser schädigenden Potenzen kennt. Diese Fragen nun hängen in engster Weise mit der Widerstandsfähigkeit der Zellen zusammen, indes kann es gar nicht zweifelhaft sein, daß diese Widerstandsfähigkeit mit dem Verhalten der Zellen gegenüber hypisotonischen Salzlösungen wenig oder gar nichts zu tun hat. Nur in einzelnen Fällen dürfte die Entstehung einer Anämie mit deletären Einflüssen infolge von molekulärer Konzentrationsänderung des Blutes zusammenhängen, die weitaus überwiegende Zahl der Anämien entsteht durch Giftstoffe, die schon

wegen ihrer minimalen Quantität die Zellen osmotisch nicht beeinflussen können.

Es scheint mir daher wohl für physiologische, nicht aber für pathologische Verhältnisse angebracht, die Resistenz der Erythrocyten nach ihrem Verhalten gegen Salzlösungen zu bewerten, und es scheint geboten, zwischen einer „osmotischen Resistenz“ einerseits und einer „vitalen Resistenz“ anderseits zu unterscheiden, wobei man unter „vitaler“ Resistenz die Widerstandsfähigkeit gegen alle solchen Schädigungen zu verstehen hat, welche nicht auf Änderungen der Salzkonzentration beruhen.

Für diese Zwecke könnte man z. B. die Beobachtung der Lebensdauer der Erythrocyten in der feuchten Kammer benutzen, welche nach Rosin und Bibergeil sehr markante Unterschiede zwischen gesundem und anämischem Blute insofern angeben, als die Zellen des letzteren sehr viel schneller aufgelöst werden und zerfallen.

Die Resistenz gegen anorganische und organische Gifte ist, wie wir weiter unten sehen werden, eine individuell ungemein verschiedenartige, und man kann, auch wenn man die Resistenz des Blutes gegen einen bestimmten Giftstoff ziffernmäßig bestimmen könnte, selbst danach nicht ohne weiteres von einer Gift-Resistenz schlechthin sprechen.

Es liegen somit auf diesem Gebiete Schwierigkeiten vor, welche einstweilen sehr groß erscheinen und nicht dadurch umgangen werden dürfen, daß man die „osmotische Resistenz“ als einen klinisch verwertbaren Begriff hinstellt.

Ältere Literatur.

Askanazy. Zeitschr. f. klin. Med. 1895. Bd. 27. S. 492.
Biernacki. Wien. med. Wochenschr. 1894. Nr. 36/37.
Bizzozero, G. 1. Virch. Arch. Bd. 95. 1894. S. 26. — 2. Gaz. med. Ital.-Lomb. November 1868. — 3. Molechotts Untersuchungen zur Naturlehre. XIII. 1888. S. 153.
Bizzozero u. Salvioli. 1. Centralbl. f. d. med. Wiss. 1879. Nr. 16. — 2. Moleschotts Unters. XII. 1881. S. 595.
Ehrlich. 1. Referat im 11. Kongr. f. inn. Med. 1892.
Eichhorst. Die perniziöse Anämie. Leipzig 1878.
Eisenlohr. Deutsch. Arch. f. klin. Med. Bd. 20. S. 495.
Eliasberg. Dissert. Dorpat 1893.
Foà. Zieglers Beitr. Bd. 5.
Gabritschewsky. Arch. f. exper. Pathol. Bd. 28. S. 83.
Griesbach. Festschrift f. Leuckart. 1892.
Hayem, G. 1. Du sang etc. Paris 1889. — 2. Compt. rend. T. 85. 1877. S. 1285. — 3. Arch. de Phys. 1878. S. 629.

Howell, W. H. 1. New-York med. record. Vol. XXXIV. 1888. — 2. Journ. of Morphol. Vol. IV. 1871. Nr. 1.
Kölliker, A. Zeitschr. f. rat. Med. Bd. IV. 1846.
Laache. Die Anämie. Christiania 1883.
Lackschewitz. Dissert. Dorpat 1892.
v. Limbeck. Grundriß e. klin. Pathol. d. Blutes. Jena 1892.
Litten. 1. Berl. klin. Wochenschr. 1877. Nr. 1.
Litten u. Orth. Berl. klin. Wochenschr. 1877. Nr. 51.
Löwit, A. 1. Prager med. Wochenschr. VIII. 1885. — 2. Dasselbe: Sitzungsber. d. Wiener Akademie. Abt. III. Bd. 88. 1883. — 3. Prager med. Wochenschrift. 1887. Nr. 21.
Manassëin. Über die Dimensionen der roten Blutkörperchen unter verschiedenen Einflüssen. Tübingen 1872.
Maragliano u. Castellino. Zeitschr. f. klin. Med. Bd. 21. S. 415.
Müller, H. F. Sitzungsber. d. Akad. d. Wiss. in Wien. Bd. 98. Abt. III. 1889.
Mya. Lo sperimentale. 1882.
Neumann, E. 1. Über die Bedeutung des Knochenmarks für die Blutbildung. Med. Centralbl. 1868. Oktober. S. 689. — 2. Arch. f. Heilk. XV. S. 470. 1874. — 3. Arch. f. mikr. Anat. XII. 1876. — 4. Virch. Arck. Bd. 119. 1890. — 5. Zeitschr. f. klin. Med. Bd. 3. 1881. Heft 3. — 6. Centralbl. f. d. med. Wiss. Bd. 20. 1882. S. 321.
Obrastzow. Centralbl. f. d. med. Wiss. 1880. Nr. 24.
Osler. Lancet. 1882. S. 181.
Pouchet. Revue seientif. 9. année. Nr. 12. 1879.
Quincke. Deutsch. Arch. f. klin. Med. Bd. 20, S. 1 u. Bd. 25, S. 567.
Rindfleisch. Arch. f. mikr. Anat. Bd. 17. 1879. S. 1.
Schaumann (1). Zur Kenntnis der sog. Bothriocephalus-Anämie. Helsingfors 1893.
Schultze, O. Anatom. Anz. 1887. Bd. 2.
Vanlair u. Masius. De la microcythémie. Bruxelles 1871. (Ref. in Virch.-Hirsch. 1872. I. 199.)
Winogradow. Centralbl. f. d. med. Wiss. 1882. Nr. 50.

Neuere Literatur.

Albrecht. Neue Beitr. zur Pathol. der Zelle. Verhandl. d. pathol. Gesellschaft. 1903. Bd. 5.
Arnold. 1. Betrachtungen über Kerne u. Kernteilungen in den Zellen des Knochenmarks. Virch. Arch. Bd. 93. — 2. Fortsetzung: Ibidem. Bd. 97. — 3. Zur Morphologie und Biologie der Zellen des Knochenmarks. — Ibidem. Bd. 140. 1895. — 4. Über die feinere Struktur der hämoglobinlosen und hämoglobinhaltigen Knochenmarkzellen. Ibidem. Bd. 144. 1896. S. 67.
M. Askanazy. Über extrauterine Bildung von Blutzellen in der Leber. Verhandl. d. D. pathol. Gesellsch. 1904. S. 58.
Behrendt. Deutsche med. Wochenschr. 1889. Nr. 4.
Bettmann. Über den Einfluß des Arseniks auf das Blut und das Knochenmark des Kaninchens. Zieglers Beitr. z. pathol. Anat. Bd. 23. S. 443.
Bloch (1). Deutsche med. Wochenschr. 1899. S. 279.
Derselbe (2). Beitr. z. Hämatologie. Zeitschr. f. klin. Med. 1901. Bd. 43.
Bodon. Die morphol. u. tinktor. Veränderg. nekrobiot. Blutzellen. Virch. Arch. Bd. 173. 1903.

Boellke. Über die kliu. Bedeutuug der wichtigsten morphol. Veränderge. der r. Bl. Vireh. Arch. Bd. 176. 1904.

Cohn. Münch. med. Wochenschr. 1900.

Ehrlich (2). Über auämische Blutbefunde. Farbenanalytische Untersuchuugen. 1891. S. 95. — (3) Verhandlungen des Vereins für innere Mediziu Berlin 1899. S. 227.

Ehrlich u. Lazarus. Die Anämie. Wien 1898. I. Abt.

Engel, C. S. 1. Die Entstehung der körperlichen Elemente des Blutes. Arch. f. mikrosk. Anat. 1893. — 2. Die Blutkörperchen des bebrüteten Hühnereis. Ibidem. 1894. — 3. Die Zellen des Blutes und der Blutbildungsorganc bei der perniz. Anämie verglichen mit denen menschl. Embryonen. Kongr. f. inn. Med. 1898. — 4. Die Blutk. des Schweines in der ersten Hälfte des embryonalen Lebens. Arch. f. mikrosk. Anat. Bd. 54. 1899. S. 24.

Grawitz u. Grüneberg. Die Zellen des menschl. Blutes im ultravioletten Lichte. Leipzig 1906.

Grawitz, E. 1. Über körnige Degeneration der roten Blutkörperchen. Deutsche med. Wochenschr. 1899. Nr. 36. — 2. Die klin. Bedeutung und experim. Erzeugung körniger Degeneration in den roten Blutk. Berl. klin. Wochenschr. 1900. Nr. 9.

Hayem (4). Leçons sur les maladies du sang. Paris 1900.

Hamel. D. Arch. f. klin. Med. Bd. 67. 1900. S. 357.

Heinz. 1. Zur Lehre von der Funktion der Milz. Virch. Arch. Bd. 178. S. 485. — 2. Virch. Arch. Bd. 122. 1890 und Zieglers Beitr. Bd. 29. 1901.

Israel u. Pappenheim. Über die Entkernung der Säugetier-Erythroblasten. Virch. Arch. Bd. 143. 1896.

Jawein. Berl. klin. Wochenschr. 1901. Nr. 35.

Jogichess. Das Auftreten von Stechapfelformen an den roten Blutk. unter krankhaften Verhältnissen. Dissert. Berlin 1900.

Koeppe. Die semipermeable Wand d. Erythrocyten. Pflüg. Arch. Bd. 107. 1905. S. 86. Ibidem. S. 187.

Derselbe. Arch. f. Anat. u. Physiol. 1899. S. 504.

Labrazès. XIII. congrès internat. de méd. Paris 1900.

Lexer. Die Entstehung entzündlicher Knochenherde und ihre Beziehung zu den Arterienverzweigungen der Knochen. Arch. f. klin. Chir. Bd. 71.

Litten (2). Über basophile Körnungen in roten Blutk. Deutsche med. Woehenschr. 1899. Nr. 44.

Mallet. Des variations de qualité de hémoglobine. Thèse No. 10. Genève 1901.

Maßlow. Einige Bemerkungen zur Morphologie und Entwieklung der Blutelemente. Areh. f. mikrosk. Anat. Bd. 51. S. 137.

Moritz. St. Petersb. med. Wochensehr. 1901. Nr. 26.

Naegeli. Münch. med. Wochenschr. 1904. Nr. 5.

Pappenheim. 1. Die Bildung der roten Blutscheiben. Dissert. Berlin 1895. — 2. Von den gegenseitigen Beziehungen der verschiedenen farblosen Blutzellen zueinander. Virch. Arch. Bd. 160. S. 1. — 3. Münehener med. Woehensehrift. 1901. Nr. 24.

Plehn. Deutsche med. Wochenschr. 1899. Nr. 44.

Rosin u. Bibergeil. Über vitale Blutfärbung usw. Zeitschr. f. kliu. Med. Bd. 54. 1902.

Sehaumann (2). Sammlung kliu. Vorträge (Volkmaun). N. F. Nr. 287. 1900.

Schmauch. Virch. Areh. Bd. 156. 1899.

Schmidt, P. D. med. Wochenschr. 1902. Nr. 44. — Münch. med. Wochenschr. 1903. S. 13. — Monographie. Jena bei Fischer. 1902. (Exper. Beitr. z. Pathol. d. Blutes.)

Schur u. Loewy. Zeitschr. f. klin. Med. Bd. 40. 1900. S. 412.

Strauß. Basophile Körnchen in roten Blutkörperchen. Deutsche med. Wochenschrift. 1900. Nr. 37.

Troje. Verhandl. d. Kongr. f. inn. Med. 1892.

Türk. Vorles. über klin. Hämatologie. 1904.

Walker, E. L. A compar. study on the so-called polychromatophilous degeneration of red blood corpuscles. The journ. of the Boston Society. 1899. Nov.

Weidenreich, F. (1). Die roten Blutkörperchen. Ergebnisse der Anatomie u. Entwicklungsgesch. von Merkel u. Bonnet. Bd. 13. 1903.

IX. Kapitel.

Die Leukocyten.

Die Lehre von den Leukocyten, von ihrer Entstehung, ihrem Entwicklungsgange, ihren Differenzierungsmerkmalen, von ihrer Bedeutung für den gesunden Organismus und vollends von ihrer Rolle in der allgemeinen Pathologie und in der Lehre von den Entzündungen im besonderen gehört auch heute noch zu den stärkstumstrittenen Kapiteln, obschon, oder vielleicht auch gerade, weil auf diesem Gebiete eine Literatur erwachsen ist, die kaum noch zu übersehen ist. Gerade in diesen Fragen spielt die subjektive Auffassung der einzelnen Beobachter über die Bedeutung der verschiedenen Zellformen eine große Rolle, sie ist auch für die Entwirrung der vielen Rätsel, welche uns z. B. die farblosen Zellen des Knochenmarkes mit ihrem regellosen Nebeneinander bieten, durchaus nötig, nur ist es bedauerlich, daß dieser Subjektivismus sich oft schon in gewissen Erstlingsarbeiten in einer Weise ausprägt, die nur geeignet ist, die schon an sich sehr komplizierte Leukocytenfrage noch komplizierter zu gestalten.

Die Leukocyten spielen in der allgemeinen Pathologie eine große Rolle, sie gehören bei allen Katarrhen der Schleimhäute, bei Entzündungen der serösen Häute und sämtlicher Organe zu den wichtigsten histologischen Erscheinungen, und die Frage nach ihrer Herkunft und ihren sonstigen Schicksalen bei diesen pathologischen Gewebsveränderungen ist auch heute noch von einer wirklich befriedigenden allgemein gültigen Erklärung weit entfernt. Wenn man sich nun aber selbst auf den extremen Standpunkt stellt, anzunehmen, daß alle diese in den entzündeten Geweben angetroffenen Zellen aus dem Blute stammen, so würden wir doch fast ausnahmslos das Blut selbst nur als Zwischenträger der Leukocyten anzusehen haben, während ihr Ursprung und ihr Endziel in den Geweben der stabilen Organe liegt, und es ergibt sich daraus, daß gerade die allerwichtigsten Fragen in der Leukocytenlehre

nicht durch die klinische Hämatologie, sondern nur durch die allgemeine normale und pathologische Histologie zu Ende geführt werden können.

Es muß dieser Punkt, welcher in einem gewissen Gegensatze zu den Anschauungen von Ehrlich steht, hervorgehoben werden, denn, so groß auch die Verdienste dieses Forschers um die Erschließung der feineren morphologischen Verhältnisse der Leukocyten durch seine farbenanalytischen Untersuchungen sind, so ist doch nach Ansicht vieler anderer Untersucher die Morphologie wie die Entwicklung der Leukocyten noch keineswegs völlig geklärt, einerseits weil die Histologie der blutbildenden Stätten noch weit von einer wirklich gesicherten Auffassung entfernt ist, und anderseits die Leukocyten des Blutes selbst zwar gewisse, völlig sicher charakterisierte Grundtypen aufweisen, daneben aber bei Einführung jeder neuen Färbemethode soviel neue histologische Feinheiten erkennen lassen und soviel Typen zeigen, die nicht völlig dem Schema der Grundtypen entsprechen, daß sich bei rein histologischer Beschäftigung mit diesen Zellen gewisse Gefahren für die Leukocytenlehre im ganzen ergeben.

Es ist in erster Linie bedenklich, die nahen verwandtschaftlichen Verhältnisse der einzelnen Leukocytenformen durch Einschiebung neuer Typen mit besonderen Namen zu verwischen, und noch bedenklicher, verschiedene Entwicklungsstadien ein und derselben Zelle mit neuen Namen zu belegen, nur weil bei der Anwendung eines bestimmten Farbstoffes in einem bestimmten Entwicklungsstadium gewisse färberische Abweichungen des Protoplasma gegenüber dem Grundtypus zu erzielen sind.

Es genügen vollständig die vorhandenen Bezeichnungen für **die typischen Blutleukocyten** einerseits, d. h. für die Formen, welche im gesunden Blute des Menschen vorhanden sind, andererseits für **die atypischen Leukocyten,** welche unter krankhaften Bedingungen im Blute auftreten. Diese letzteren Formen, deren genaue Kenntnis natürlich ebenso wichtig ist, wie die der normalen Formen, sind nur im Blute als pathologisch anzusehen, sie sind physiologisch in den verschiedenen blutbildenden Apparaten vorhanden, mithin keineswegs an sich pathologische Gebilde, sondern nach der Virchowschen Lehre nur dann pathologisch, wenn sie heterotop, d. h. im zirkulierenden Blute auftreten.

Diese Leukocyten der blutbildenden Organe stellen zum Teil jugendliche Entwicklungsformen der Blutleukocyten dar, zum Teil wiederum teilungsfähige Mutterzellen, und es hat sich für diese Formen eine Nomenklatur entwickelt, welche zwar nicht ganz logisch, aber doch so übersichtlich ist, daß die Aufstellung immer neuer Namen für irgendwelche Übergangsformen nur verwirrend wirken kann.

Allzu leicht führt die ausschließliche histologische Beschäftigung bei den Leukocyten zu einer einseitigen Überbewertung kleiner morphologischer Differenzen, deren sich mit den täglich vermehrten Färbemethoden immer neue finden lassen, und ich halte es für dringend notwendig, darauf aufmerksam zu machen, daß aus allen diesen subtilen histologischen Differenzierungen ein Gewinn für die Klinik, d. h. für die Beurteilung krankhafter Vorgänge am lebenden Menschen bisher kaum erzielt worden ist. Die Fülle der histologischen Einzelforschungen an den Leukocyten steht in einem so auffallenden Gegensatze zu den klinisch verwertbaren Tatsachen, daß es nachgerade hohe Zeit ist, auf dieses Mißverhältnis hinzuweisen und neben den histologischen Studien und mit ihrer Hilfe diejenige Seite der Leukocytenlehre zu verfolgen, welche trotz ihrer großen Wichtigkeit bisher stark vernachlässigt worden ist, d. i. **die Lehre von den Funktionen der Leukocyten.**

Bereits in einem zusammenfassenden Referat auf der Naturforscherversammlung in Breslau 1904 habe ich auf diese wichtigen Verhältnisse hingewiesen, die weiter unten ausführlich erörtert sind.

Die Histologie der Leukocyten des gesunden Blutes.

Die Leukocyten des zirkulierenden gesunden menschlichen Blutes werden in ihren allgemeinen Erscheinungen von fast allen Untersuchern übereinstimmend nach dem Vorgange von Ehrlich beschrieben, indem man einzelne Gruppen nach der Größe der Zelle und des Kernes, nach der sonstigen Beschaffenheit des Zelleibes (homogen oder granuliert) und des Zellkernes, sowie nach dem färberischen Verhalten beider Hauptbestandteile unterscheidet, und zwar folgendermaßen:

1. Lymphocyten (Tafel II u. III). Zellen meist von der Größe eines roten Blutkörperchens (kleine Lymphocyten) mit einem verhältnismäßig großen Kerne, der häufig nur von einem schmalen, halbmondförmigen Protoplasmasaum umgeben ist, ferner größere Formen, bei denen das Protoplasma reichlicher entwickelt ist, große Lymphocyten.

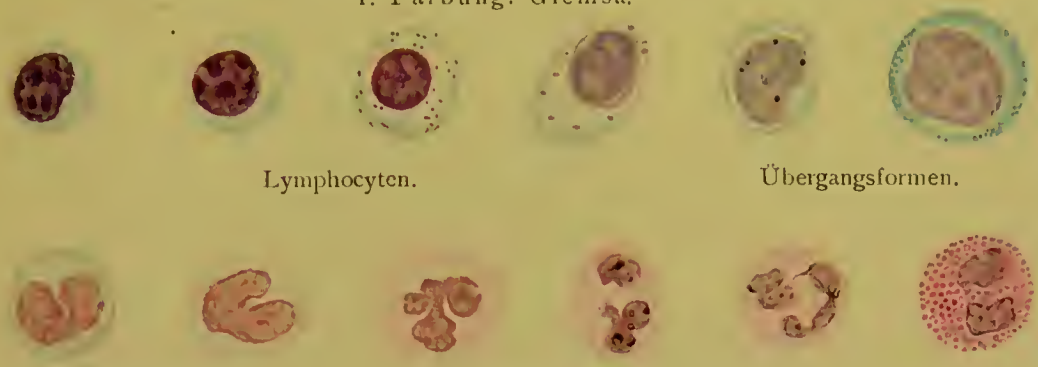
Die Kriterien dieser Zellen sind folgende: Der Kern nimmt besonders bei den kleinen Formen den größten Teil der Zelle ein, er ist zumeist rund oder schwach eingebuchtet und färbt sich sehr intensiv mit allen basischen Farbstoffen. Diese Färbung ist nicht ganz so intensiv wie bei den gleich großen Erythroblastenkernen (s. Tafel I), sie differenziert auch nicht wie bei diesen eine radiäre Struktur, sondern ein unregelmäßiges Netzwerk. Gegen die ultravioletten Magnesium-

Tafel II.

Die Leukocyten des gesunden menschlichen Blutes.

1. Färbung: Giemsa.

1.



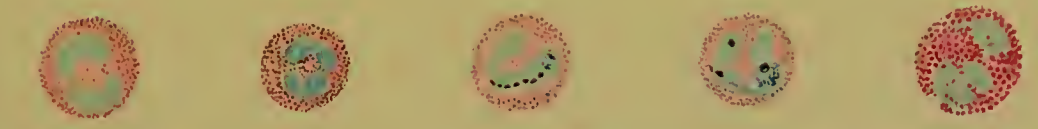
Lymphocyten. Übergangsformen.

Übergangsformen. Polynukleäre Neutrophile. Eosinophile.

2. Färbung: Triacid.

2.

Lymphocyten. Übergangsformen.



Neutrophile. (mit Farbstoffniederschlägen.) Eosinophile.

3. Färbung: May-Grünwald.

3.

Lymphocyten. Übergangsformen. Neutrophile. Eosinophile.

4. Färbung: Methylenblau.

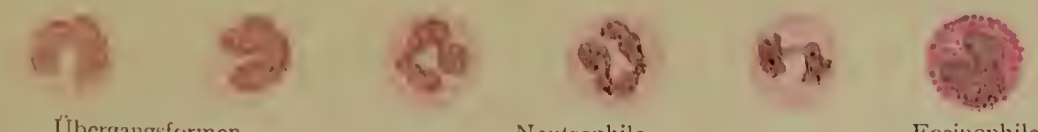
4.

Lymphocyten. Übergangsform. Neutrophile.

5. Färbung: Eosin — Hämatoxylin.

5.

Lymphocyten. Übergangsformen.



Übergangsformen. Neutrophile. Eosinophile.

W. O. Haase, ad. nat. del. Verlag von Georg Thieme, Leipzig. Lith. Anst. v. Johannes Arndt, Jena.

und Cadmiumstrahlen ist die Kernsubstanz sehr wenig durchlässig, an einzelnen Punkten fast ganz undurchlässig, ein Verhalten, das mehr Ähnlichkeit mit den Erythroblastenkernen, als denen der neutrophilen Leukocyten zeigt.

Das Protoplasma erscheint im nativen Präparate und bei den gewöhnlichen Färbungen homogen, es färbt sich basophil, verhält sich jedoch den verschiedenen Farbstoffen gegenüber sehr verschieden (s. Tafel II). Während es sich mit dem Methylgrün des Triacid gar nicht und mit Hämatoxylin fast gar nicht färbt, erhält man bei der Romanowski- und Giemsafärbung einen sehr ausgesprochenen blauen Ton, und diese Färbungen eignen sich daher in erster Linie zum Studium dieser Zellen.

Über die Struktur des Protoplasma bestehen starke Meinungsverschiedenheiten. Während Ehrlich im Anfange selbst basophile Granula darin zu sehen glaubte, hat er dies später aufgegeben und diese scheinbaren Körner für den Ausdruck einer netzartigen Struktur des Zelleibes betrachtet. Man hielt darauf ganz allgemein diese Zellen für homogen, bis Michaelis und Wolff bei Azurfärbungen violette Körner — azurophile Granulationen — in einem ziemlich hohen Prozentsatze der Lymphocyten fanden, bei denen Ehrlich vermutet, daß sie Altersveränderungen sein könnten.

Man trifft nun aber besonders bei Methylenblaufärbung auch ganz unzweifelhafte basophile Granula in Lymphocyten, und nicht selten erscheint der schmale Protoplasmasaum vollständig fein granuliert. Schridde erklärt neuerdings auf Grund solcher Befunde die Granulation des Protoplasma für den Normalzustand der Lymphocyten.

Demgegenüber muß man immer daran denken, daß im Protoplasma der farblosen Zellen ebenso, wie wir das bei den Erythrocyten sahen, durch Einwirkung chemischer Stoffe, z. B. der Fixationsmittel, künstliche Ausfällungen von flüssiger Eiweißsubstanz auftreten können, welche Granula vortäuschen können, und es ist nicht unmöglich, daß dies bei Schriddes Fixation mit Formol-Müller-Osmiumlösung der Fall ist.

Jedenfalls mahnt das ganz entgegengesetzte Verhalten des Protoplasma bei dieser Fixation und Färbung gegenüber, z. B. den mit Alkohol fixierten und nach Giemsa gefärbten Präparaten zur Vorsicht.

Das frische Blut im ultravioletten Lichte bei 1800facher Vergrößerung zeigt nun am Protoplasma der Lymphocyten folgendes (Tafel III, Nr. 1, 7, 8, 9, 10, 12): Ein vollständig homogenes Protoplasma ist hier bei keinem unserer Exemplare zu beobachten, und hierin besteht ein weiterer auffälliger Gegensatz zu den Erythroblasten. Bei mehreren Zellen sieht man eine „wolkige Differenzierung“ des Protoplasma, und zwar sowohl an den kleinen Lymphocyten mit schmalem Zelleib, wie an den größeren Formen. Diese flächenhaften dunklen

Stellen sind meist nicht ganz gleichmäßig über das ganze Protoplasma verteilt, sondern mehr stellenweise lokalisiert. Schon hieraus geht hervor, daß sie nicht der optische Effekt einer Gerüstsubstanz sind, da sie sonst an allen Teilen des Protoplasma zu sehen sein müßten.

In anderen Zellen sieht man vereinzelte grobe und auch ganz spärliche feine Granula, in keiner Zelle aber ist eine solche Anhäufung feiner Granula vorhanden, wie sie Schridde für physiologisch hält, so daß diese Ansicht nicht aufrechtzuerhalten ist, da eine derartige Granulation sich nach unseren Erfahrungen bei den anderen Leukocytenformen im ultravioletten Lichte aufs schärfste ausprägen würde.

Levaditi fand bei anthropomorphen Affen die kleinen Lymphocyten ebenso reich an protoplasmatischer Körnung, wie die reifen großen Formen, er nimmt infolgedessen an, daß die Körnung kein degenerativer Vorgang sein kann, sondern wahrscheinlich auf einer Sekretion des Protoplasma beruht.

Wir resümieren hiernach, daß das Protoplasma der Lymphocyten nicht völlig homogen ist, daß es bei den meisten Zellen eine Differenzierung, sei es in flächenhafter Form oder auch in der Form feiner und grober Granula zeigt, die bei Färbungen offenbar verschiedene chemische Zusammensetzung zeigen.

2. Neutrophil granulierte Zellen mit polymorphem Kerne (polynukleäre neutrophile Leukocyten). Diese Zellform zeichnet sich durch ihre verhältnismäßig erhebliche Größe aus, indem sie fast doppelt so groß wie ein rotes Blutkörperchen ist. Ihr Protoplasma zeigt eine dichte, äußerst feine Granulation, deren Dichtigkeit meist in der Peripherie stärker erscheint, als in der Nähe des Kernes. Unterschiede in der Dichtigkeit der Granulation kommen in jedem Präparate bei den verschiedenen Typen dieser Zellform vor. Häufig erscheinen die Zellen mit einfacher Kernbildung weniger dicht granuliert, als die mit vielfach geteiltem Kerne.

Die Färbung dieser Granula wurde früher, als man sich vorzugsweise des Triacid bediente, für neutrophil gehalten und danach die Nomenklatur geschaffen. Späterhin hat Schur gezeigt, daß bei Gesunden und bei Krankheiten basophile feinste Granula ebenfalls in diesen Zellen auftreten können, und tatsächlich finden sich z. B. bei isolierter Methylenblaufärbung (s. Tafel II) in sehr vielen dieser Zellen auch basophile Körner. Es ist aber ferner von Wichtigkeit, daß bei Anwendung gewisser Mischungen, z. B. des May-Grünwaldschen eosinsauren Methylenblau, diese Granula den gleichen roten Farbton wie die oxyphilen Granula der sog. eosinophilen Zellen zeigen, von denen sie sich alsdann nur durch ihr feineres Korn unter-

scheiden. Es scheint nach den neueren Untersuchungen von May und Grünwald, Kanthak und Hardy, Sherrington, Gulland, Buchanan und Mosse, daß nur die feinen Granulationen der weiter unten zu besprechenden einkernigen Vorstufen, der neutrophilen Myelocyten, wirklich ausgesprochene Neutrophilie zeigen, daß die reifen Formen dieser Gattung dagegen schwache Oxyphilie zeigen, so daß, wenn man hierzu noch das Auftreten basophiler Granula rechnet, eine wirklich einheitliche spezifische Affinität dieser Zellgranula nicht vorhanden ist.

Auch die Größe der Granula schwankt zwischen allerfeinsten und gröberen Körnern.

Diese Unterschiede in der Form der Körner treten in ausgeprägter Weise bei den Photogrammen im ultravioletten Lichte hervor (Nr. 10 rechts, 11, 14, 15). Man sieht hier auffällige Differenzen in der Dicke der Körner in ein und derselben Zelle, welche nicht durchweg durch optische Täuschungen bedingt sein können. In einer durch die amöboide Bewegung als sicher reife Form anzusehenden Zelle (Nr. 11) sind die Körner äußerst fein, in anderen unterscheiden sie sich kaum von den eosinophilen Granulationen. Auch die Durchlässigkeit der Körner gegenüber den Lichtstrahlen ist ungemein verschieden. Soweit hierbei die Körner in der Peripherie der Zelle liegen, können optische Wirkungen die Helligkeit der Granula bedingen, im Zentrum dagegen muß man aus diesen Differenzen auf chemische Verschiedenheiten des Inhaltes der einzelnen Körner schließen, ein Ergebnis, das mit den erwähnten färberischen Differenzen übereinstimmt.

Der Kern dieser Zellen zeigt bei fixierten und gefärbten Präparaten die verschiedensten Übergänge von einfachen schmalen gebogenen Stabformen zu hufeisenförmigen, kleeblattförmigen oder ähnlich gestalteten Figuren, bei welchen die einzelnen Bälkchen meist durch ganz feine Brücken miteinander verbunden sind, öfters aber auch ganz voneinander isoliert erscheinen. Man bezeichnet die Zellen daher als polynukleär oder polymorphkernig (Ehrlich).

Die Kernsubstanz färbt sich intensiv mit allen basischen Farbstoffen und läßt ein unregelmäßiges streifiges Gefüge der einzelnen Bälkchen erkennen. Auffällig ist, daß die Kerne, welche sich fast ebenso, wenn auch nicht vollkommen so intensiv wie die Lymphocytenkerne färben, für die ultravioletten Strahlen viel durchlässiger sind, als die letzteren, so daß auf den Photogrammen ein auffälliger Gegensatz in der Schattierung dieser beiden Kernformen ausgeprägt ist, welcher mit großer Wahrscheinlichkeit auf eine verschiedene chemische Konstitution hindeutet.

Im Gegensatz zu den fixierten und gefärbten Präparaten zeigen

die lebensfrisch photographierten Neutrophilen keineswegs immer die erwähnten scharfen Abschnürungen des Kernes in einzelne Segmente. Der Kern erscheint hier vielmehr trotz ausgesprochener U-Form breiter und einfach gebogen, so daß man richtig nur von Biegungen des Kernstabes, nicht aber von Segmentierungen sprechen darf.

Diese scharfen Einschnürungen des Kernstabes dürften zum Teil künstlich durch die Fixation hervorgerufen sein, und es ergibt sich hieraus die wichtige Folgerung, daß man die Neutrophilen nicht ohne weiteres nach diesen einfachen oder mehrfachen Abschnürungen in verschiedene Altersklassen teilen kann, wie das z. B. Arneth versucht hat. Unsere Bilder sprechen sehr für die später zu erwähnende Annahme von E. Neumann, daß der Leukocytenkern aus einer vielgestaltigen in eine einfachere Form zurückkehren kann.

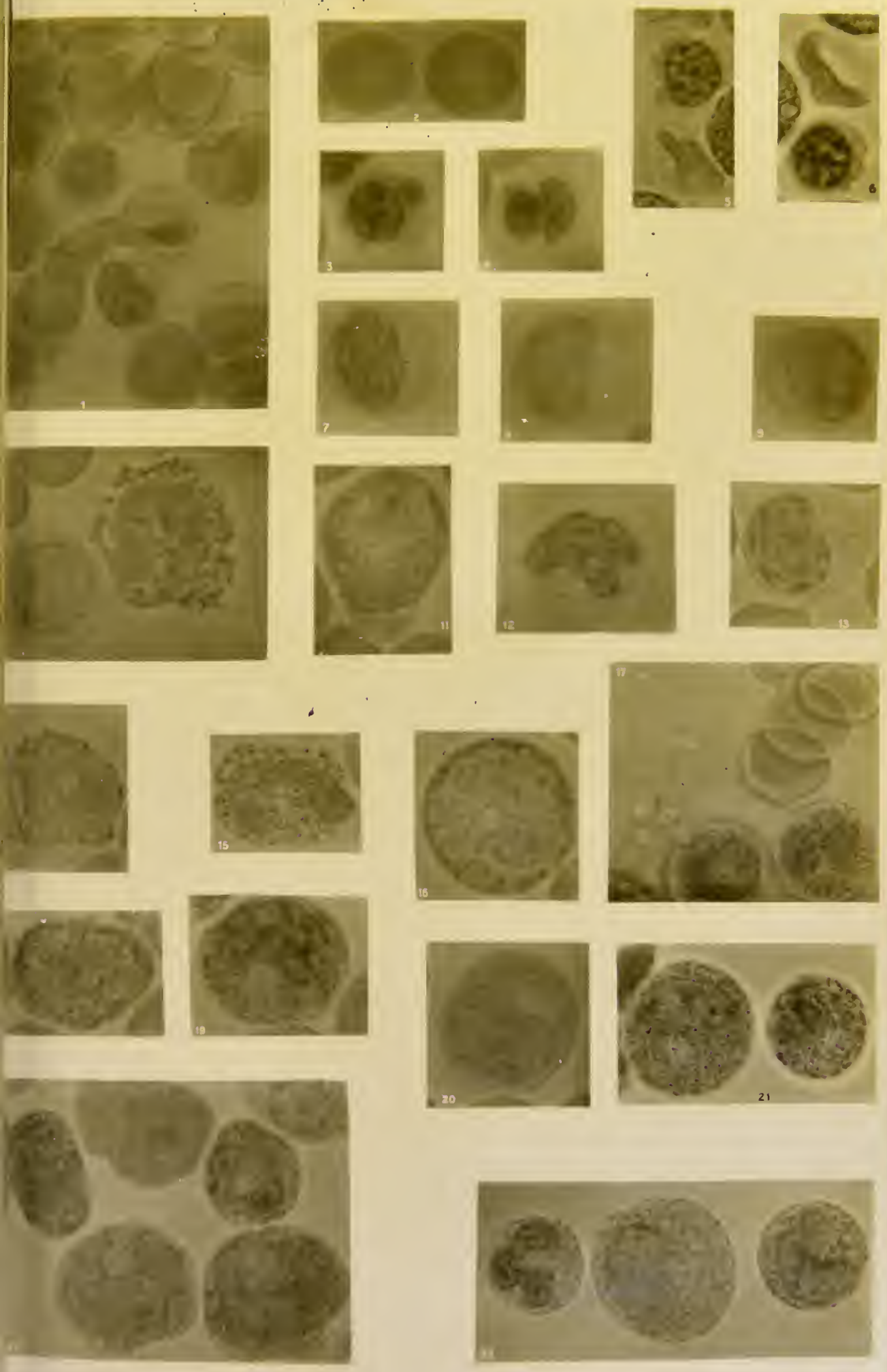
In der Kernsubstanz dieser Zellen findet man nicht selten bei Triacidfärbung dunkel blauschwarze Körner (vgl. Taf. II); manchmal liegen sie auch um den Kern herum. Sie sind früher von Neußer als perinukleäre Granulationen beschrieben worden; auch Arneth hält sie neuerdings für Granulationen, obwohl schon längst von Ehrlich u. a. ihre Natur als Farbstoffniederschläge erkannt wurde. Daß es sich tatsächlich um solche handelt, und daß sie durch Niederschläge im Triacid entstehen, kann man in der einfachsten Weise dadurch feststellen, daß man Präparate desselben Blutes mit frischem oder filtriertem Triacid färbt, worin sie nicht zum Vorschein kommen.

3. Grob granulierte Zellen mit polymorphen oder mehreren Kernen (polynukleäre oxyphile Zellen), **eosinophile Leukocyten.** Diese Zellen sind etwa von der Größe der vorigen, ihr Protoplasma ist erfüllt von auffällig groben, im frischen Präparate stark lichtbrechenden Granulationen, die eine spezifische Affinität zu sauren Farbstoffen haben, sich also oxyphil, oder, wie man mit Ehrlich sagt, eosinophil färben. Sie enthalten meist 2—3 Kerne von unregelmäßiger Größe, die sich mit basischen Stoffen intensiv färben.

In den Photogrammen nativer Präparate (Taf. III, Nr. 16, 18, 21 rechts, 22 links) ist die Kernstruktur durch die sehr dichten und wenig lichtdurchlässigen groben Granula fast ganz verdeckt. Auch diese Granula scheinen den ultravioletten Strahlen gegenüber verschiedene Durchlässigkeit zu besitzen.

4. Übergangsformen. Außer den erwähnten scharf charakterisierten drei Leukocytenformen finden sich weitere Typen, der Zahl nach selbst bei Gesunden ziemlich stark schwankend, welche folgende Merkmale aufweisen:

Ihre Größe entspricht in der Mehrzahl der der mehrkernigen Zellen und übertrifft häufig die letzteren. Ihr Protoplasma färbt sich basophil und zeigt ein verschiedenes Verhalten, es erscheint im



Verlag von Georg Thieme, Leipzig.

nativen Präparate bei gewöhnlichen Vergrößerungen homogen, ebenso bei Triacidfärbung. Bei feinster Differenzierung dagegen (im ultravioletten Lichte (Nr. 12), sowie auch bei isolierter Methylenblaufärbung sieht man alle Übergänge von beginnender wolkiger, d.h. flächenhafter Differenzierung zum Auftreten verschieden großer und verschieden reichlicher Granula. Die Granula, welche sich zum Teil basophil, zum Teil wie in den Lymphocyten azurophil färben, nehmen bei gut gelungenen Giemsa- und Romanowski-Färbungen, sobald sie die Zelle reichlicher anfüllen, einen ähnlichen, sehr schwachen Farbton an, wie die neutrophilen Granula (Taf. II).

Der Kern dieser Zellen zeigt alle Übergänge von einer großen rundlichen Form mit beginnender Einbuchtung (Zwerchsackform) zur gelappten und Hufeisenform. Während die rundlichen Formen sich nur sehr schwach mit basischen Farbstoffen tingieren, wird die Färbung bei den weiter differenzierten Formen intensiver und nähert sich allmählich der Färbung der polymorphen Zellkerne. Gegen die ultravioletten Strahlen sind diese Kerne in verschiedener Weise durchlässig.

Betrachtet man die Differenzierung des Protoplasma und den Kern dieser Zellen im Zusammenhange, so ergibt sich eine kontinuierliche Entwicklung, an deren Spitze eine große basophile Zelle mit großem bläschenförmigen Kerne steht. Weiterhin treten im Protoplasma flächenhafte und auch körnige Differenzierungen auf, während gleichzeitig der Kern eine gebuchtete und lappige Struktur annimmt, welche sich allmählich der Hufeisenform nähert, während gleichzeitig das Protoplasma sich immer dichter mit feinen Granulis anfüllt. Ob man die große basophile Ausgangsform dieser Entwicklungsreihe noch als „großen Lymphocyt“ (Pappenheim) oder als Lymphoidzelle (Michaelis und Wolff) bezeichnet, scheint mir nicht so wichtig zu sein, als die Tatsache, daß alle diese beschriebenen Formen eine kontinuierliche Entwicklung der einkernigen basophilen in die polymorphkernige granulierte Leukocytenform darstellen.

Der Name „Übergangsform“ für diese Zellen, welchen Ehrlich allerdings in anderem Sinne eingeführt hat, scheint mir auch nach den neueren Untersuchungsergebnissen der passendste für diese Zellformen, und man könnte für feinere Unterscheidungen die erstgenannten Formen mit wenig differenziertem Kerne und beginnender Protoplasmadifferenzierung, die bei den gebräuchlichen Färbungen homogen erscheinen, als „Übergangsformen I. Ordnung“, von den Formen mit stark gelapptem Kerne und beginnender Granulabildung als „Übergangsformen II. Ordnung“ trennen. Diese Trennung würde lediglich histologische Gesichtspunkte berücksichtigen, ein klinisches Interesse dürfte sie kaum haben.

5. Atypische Formen. Ganz vereinzelt findet man auch im gesunden Blute Typen von Leukocyten, welche keinen der geschilderten normalen Formen entsprechen. Es handelt sich hierbei mit größter Wahrscheinlichkeit um aberrierte Typen der leukocytären Vorstufen aus dem Knochenmarke, welche in unreifem Zustande in die Zirkulation gelangt sind. Wie wir schon oben sahen, kommen derartige Typen besonders im ersten Kindesalter, wo die Markfunktion infolge des starken Wachstumsbedürfnisses unzweifelhaft sehr gesteigert ist, häufiger zur Beobachtung. Beim Erwachsenen ist es am richtigsten, diese seltenen Findlinge als „atypische“ oder „unreife Markformen“ zu registrieren.

Zahlenverhältnisse der Leukocyten.

Bei Zählungen der farblosen Blutzellen ist zunächst die Angabe von Alex. Schmidt und dessen Schülern zu berücksichtigen, daß beim Ausfließen des Blutes aus den Gefäßen ein großer Teil der Leukocyten zerfalle, eine Ansicht, welche auch Cohnheim vertrat und durch die Angabe von Löwit gestützt wird, welcher in dem, unter erwärmtem Öl aufgefangenen Blute mehr Leukocyten als bei gewöhnlicher Untersuchungsmethode fand. Rieder, welcher sich in besonders umfangreichem Maße mit Zähluntersuchungen der Leukocyten beschäftigt hat, hält diese Angaben für unrichtig, zumal wenn man die Mischung des Blutes in geeigneten Flüssigkeiten vor Eintritt der Gerinnung vornimmt.

Tatsächlich finden sich in jedem Blutpräparate, auch bei vorsichtigster Anfertigung, Trümmer von Leukocyten, auf deren Bedeutung besonders Botkin aufmerksam gemacht hat, welcher im fixierten und gefärbten Präparate verschiedene Lösungsformen der Leukocyten unterscheidet.

Die absoluten Zahlen der Leukocyten schwanken bei den verschiedenen Individuen und auch bei ein und demselben Individuum in den verschiedenen Tageszeiten ziemlich beträchtlich. Demgemäß sind die mittleren Durchschnittszahlen für gesunde Verhältnisse recht verschieden, und eine von Rieder zusammengestellte Übersicht der Untersuchungsergebnisse zahlreicher Autoren seit Welcker und Moleschott ergibt, daß man für den Erwachsenen 5000—10000 farblose Zellen im Kubikmillimeter rechnen kann. Das Mittel bei Riederś Untersuchungen betrug 7680. Das Verhältnis der farblosen zu den roten Zellen beträgt demgemäß, wenn man den Durchschnittswert der ersteren zu 7500 rechnet: 1 : 666.

Verhältnis der verschiedenen Leukocytenformen zueinander. Auch unter gesundhaften Verhältnissen schwankt das Verhältnis be-

sonders der Lymphocyten zu den polymorphkernigen Zellen ziemlich beträchtlich, doch kann man zunächst so viel mit Sicherheit festhalten, daß die neutrophilen Formen das weitaus größte Kontingent im gesunden Blute bilden, so daß die anderen Formen erheblich ihnen gegenüber zurückstehen. Dieser Tatsache hat man durch Zählungen einen ziffermäßigen Ausdruck zu geben versucht, und Ehrlich und Einhorn fanden dabei, daß die Neutrophilen ca. 65—70%, die Lymphocyten ca. 25% und die Übergangs- und eosinophilen Formen zusammen ca. 5—10% betragen.

Gräber fand im Mittel 25% Lymphocyten und Rieder bei Gesunden 27—30% an mononukleären Formen. Über die Spärlichkeit der eosinophilen Zellen herrscht allgemeine Übereinstimmung, und Zappert, welcher allein dieser Zellform eine 82 Seiten umfassende Abhandlung gewidmet hat, konstatiert bei Gesunden 55—784 eosinophile Zellen im Kubikmillimeter, d. h. 0,67—11%.

Im Kindesalter, speziell im ersten Lebensjahre ist die Zahl der farblosen einkernigen Blutkörperchen im ganzen vermehrt und die jungen Formen im Verhältnis zu den älteren reifen polynukleären Formen vermehrt, so daß erstere etwa 50—66%, die letzteren 28—40% betragen (Gundobin, Rieder).

Ursprung und Entwicklung der Leukocyten.

Bei der Frage nach den genetischen Verhältnissen der Leukocyten darf man sich meines Erachtens nicht allein auf die histologischen Ergebnisse verlassen, sondern muß die vitalen Eigenschaften und Funktionen mit den Veränderungen der Struktur in Parallele setzen.

Folgende allgemeine Gesichtspunkte sind hierbei zu berücksichtigen:

1. Die leukocytenbildenden Organe sind bis heute noch keineswegs so sichergestellt wie die oben besprochenen erythrocytenbildenden Organe.

In seinem Referate auf dem Breslauer Naturforscherkongreß führte M. Askanazy aus, daß die Herkunft der ersten farblosen Blutzellen im fötalen Leben noch ziemlich dunkel ist, da man noch nicht sicher weiß, ob Mesoderm oder Entoderm die ersten Blutzellenanlagen liefert. Nach diesem Autor sind es vielleicht besondere farblose Zellen, welche schon im frühen Stadium der embryonalen Entwicklung ein nomadenartiges Dasein führen und sich in gewissen Organen seßhaft machen, aus denen eine beständige Quelle neuer farbloser Blutzellen fließt. Daneben ist auch an eine Entstehung aus gewissen embryonalen Grundsubstanzen oder Endothelien zu denken.

Außer der Entstehung in gewissen Bindegewebsterritorien sind

Leber, Milz, Lymphdrüsen, Knochenmark und besonders die Thymus Stätten für diese Zellbildung. Dabei ist nach Askanazy eine auffällige Inkongruenz zwischen reichlicher lokaler Zellbildung und spärlichem Vorkommen dieser Zellen im fötalen Blute vorhanden, eine Tatsache, welche Askanazy wohl mit vollem Rechte auf die geringe Inanspruchnahme der Leukocyten im fötalen Leben (Fehlen der Verdauung usw.) bezieht.

Im extrauterinen Leben werden die Lymphdrüsen, die follikulären Apparate des Verdauungstraktus, die Darmschleimhaut, die Milz und das Knochenmark als normale leukocytenbildende Organe angesehen. Ob und in welcher Weise unter pathologischen Bedingungen auch in anderen Organen, in Schleimhäuten oder serösen Häuten Leukocyten gebildet werden können, ist eine der strittigsten Fragen, auf die wir beim Kapitel der Leukocytose zurückkommen werden.

2. Bedeutung der Zellstruktur. Alle neueren Untersuchungen drängen zu der Annahme, daß die Leukocyten nur zum Teil als ausgereifte, einer weiteren Entwicklung und Änderung ihrer Substanz unfähige Zellen in die Blutbahn gelangen. Man muß vielmehr annehmen, daß die Leukocyten während ihrer Zirkulation im Blute einerseits sich morphologisch weiter zu entwickeln vermögen, andererseits wegen ihrer überaus vielseitigen Funktionen Änderungen ihrer Strukturverhältnisse erleiden können, welche ebensowohl auf chemische wie auf physikalische Ursachen zurückzuführen sind.

Die älteren scharfen Trennungen der Leukocyten in solche mit homogenem Zelleib und solche mit Granulationen beruhten auf der Unvollkommenheit der histologischen Untersuchungsmethoden und zeigen, daß Anatomen, wie Weidenreich, im Rechte sind, wenn sie den Klinikern die allzu einseitige Bevorzugung fixierten und gefärbten Blutmaterials zum Vorwurfe machen.

Nach den erwähnten neuesten Untersuchungen am nativen Blute mit schärfster Differenzierungsmöglichkeit durch kurzwellige Strahlen, sowie auch mit den verbesserten Farbmethoden scheinen Leukocyten mit völlig homogenem Protoplasma, wie es die Erythrocyten zeigen, kaum vorzukommen. Wolkige Differenzierungen, feine und grobe Granula mit verschiedenen Affinitäten zu Farbstoffen, kommen, wie wir sahen, den großen Lymphocyten und den morphologisch ihnen sehr nahestehenden Übergangsformen zu und zeigen, daß in diesen basophilen, mithin jugendlichen Zellformen bei äußerer Ähnlichkeit augenscheinlich sich doch verschiedenartige chemische Prozesse im Innern abspielen; daß mithin diese morphologisch sehr ähnlichen Zellen wahrscheinlich ganz verschiedenartigen Funktionen dienen können.

Nicht minder vieldeutig scheint mir die Kernstruktur zu sein.

Betrachtet man den, fast die ganze Zelle ausmachenden Kern des kleinen Lymphocyten mit seinem intensiv färbbaren und die ultravioletten Strahlen wenig durchlassendem Gefüge nicht allein vom histologischen Standpunkte, sondern fragt man sich nach seiner Bedeutung, so kann wohl zunächst kein Zweifel darüber sein, daß dieser Kern nicht zur Vermehrung der Zelle durch direkte oder indirekte Teilung dient, da derartiges an den Blutlymphocyten, wenigstens im gesunden Blute, nicht vorkommt. Andererseits aber ist es undenkbar, daß die Millionen und Milliarden von kleinen Lymphocyten, welche unablässig ins Blut gesandt werden, ohne jeden Zweck lediglich dem Untergange geweiht sein sollten.

Es ist vielmehr der kleine Lymphocyt als eine Zelle aufzufassen, in welcher die Protoplasmafunktion vollständig zurücktritt gegenüber der Kernfunktion, und die letztere ist, da, wie gesagt, eine Zellneubildung nicht resultiert, in einer Aufspeicherung oder Assimilation gewisser chemischer Stoffe zu sehen, deren Verschiedenheit gegenüber der Kernsubstanz anderer Leukocyten ganz besonders aus ihrer viel geringeren Durchlässigkeit gegenüber den chemisch wirksamen Strahlen des ultravioletten Lichtes hervorgeht.

Anders ist wiederum die Kernfiguration der polymorphkernigen Zellen zu deuten. Während Pappenheim in den verschiedenen Kernformen „nicht den Ausdruck, das morphologische Äquivalent einer bloßen Funktion oder eines animalen Funktionszustandes erblickt, sondern sie für den Effekt eines inneren plastischen Prozesses“ ansieht, können nach Heidenhain, Ranvier, Neumann und Schur diese Kernveränderungen auch Äußerungen gesteigerter Beweglichkeit sein, und nach Neumann steht nichts der Annahme im Wege, daß Zellen mit vielgestaltiger Kernform im Ruhezustande wieder zu einfacher Form zurückkehren können.

Wenn nun auch dies letztere bei unsern zirkulierenden Blutleukocyten nur in beschränkter Weise anzunehmen ist, so halte ich doch Pappenheims Annahme in ihrer Ausschließlichkeit, die er besonders hervorhebt, für unhaltbar, sondern glaube, daß funktionelle Anforderungen und morphologische Ausgestaltung des Kernes wie der ganzen Zelle in untrennbarer Weise gleichförmig vor sich gehen.

Daß die fortschreitende Entwicklung des Kernes aus der Bläschenform zur Vielgestaltigkeit die fortschreitende Reifung der Zelle neben der fortschreitenden Differenzierung des Protoplasma dokumentiert, halte ich in Übereinstimmung mit Pappenheim und den meisten Autoren auch für sicher, nur sehe ich eben in dieser Reifung nicht lediglich eine histologische Strukturänderung der Zelle, sondern glaube,

daß auch die überaus vielseitige Funktion dieser Zelle in der morphologischen Entwicklung oder Reifung, ja schließlich sogar in ihrem Zerfall einen Ausdruck findet.

Die histologische Grundlage der Auffassung von Pappenheim einerseits und von Arneth andererseits über die Bedeutung der mit dem Fortschreiten der Zellreifung pari passu einhergehenden Lappung und Abschnürung des Kernstabes in verschiedene Segmente bedarf nach unseren Photographien lebender neutrophiler Zellen einer Revision. Wir sahen, daß diese scharfen Abschnürungen des Kernes bei der lebenden Zelle, trotz ausgesprochener Hufeisenform, nicht vorhanden zu sein brauchen, und dürfen daher nicht ohne weitere Kriterien auf eine Reifung oder ein Altern dieser Zellen lediglich aus diesen Abschnürungsbildern schließen, welche vielleicht z. T. durch unbekannte physikalische Momente bei dem Akte der Fixation entstehen.

Die Herkunft der Lymphocyten.

1. Die Lymphocyten stammen in erster Linie aus dem gesamten lymphatischen Apparate des Körpers. Sie entstehen also nicht, wie man früher annahm, lediglich in den Lymphdrüsen, sondern ebenfalls in all den verschiedenen follikulären Apparaten der Organe, die sich besonders im Verdauungskanal so zahlreich finden, angefangen von den Tonsillen bis zu den solitären und Peyerschen Drüsen des Darmes. In gleicher Weise funktionieren auch die Follikel der Milz. Die Lymphocyten entstehen in den Keimzentren des lymphoiden Gewebes durch Mitose großer Zellen (Flemming, Benda u. a.) und gelangen zum Teil durch Ausschwemmung, also passiv in den die Lymphdrüsen durchspülenden Strom der Lymphe und werden schließlich durch den Ductus thoracicus in das Venenblut entleert.

In der Ductuslymphe des Hundes fanden Winternitz, sowie Biedl und Decastello 2000—7000 Lymphocyten im Kubikmillimeter, und die letzteren Autoren berechnen aus der Tagesmenge der Lymphe von 200 ccm und einem Durchschnittsgehalt von 5000 Lymphocyten eine tägliche Gesamtzufuhr von 1000 Millionen Lymphocyten beim Hunde. Diese Zufuhr ist im Verhältnis zu der geringen Zahl der Lymphocyten, die man bei einem mittelstarken Hunde etwa auf 1500—2000 Millionen im Gesamtblute berechnen kann, auffällig hoch, und es entsteht die Frage, ob alle diese Lymphocyten einfach als solche zu Grunde gehen, oder ob sie eine weitere Entwicklung und weitere Schicksale durchmachen.

In dieser Frage stehen sich zwei Ansichten anscheinend schroff gegenüber: erstens die ältere, besonders von Uskoff vertretene, aber

bereits früher, namentlich auch von Erb ausgesprochene Annahme, wonach sich aus den kleinen mononukleären Lymphocyten die großen polynukleären, granulierten Formen entwickeln sollen, zweitens die Ansicht von Ehrlich, dahingehend, daß der Lymphocyt eine völlig abgeschlossene Zellspezies darstellt, welche niemals in die granulierte Form übergeht, einzig aus den lymphatischen Apparaten stammt und, worauf Ehrlich ebenfalls ein besonderes Gewicht legt, keine aktive Beweglichkeit im Gegensatz zu den polynukleären Zellen zeigt.

Ehrlich bezeichnet in seiner letzten Veröffentlichung gerade diese Differenzierung der beiden Leukocytentypen als das wichtigste Fazit seiner jahrelangen farbenanalytischen Studien, indes haben sich gegen alle genannten Punkte seiner Lehre so schwere Einwände erhoben, daß nur noch wenige Autoren, wie z. B. Türk, und auch diese nicht in allen Punkten, die Ehrlichsche Lehre vertreten.

Der erste Punkt, d. i. die Annahme, daß die Lymphocyten einzig aus dem lymphatischen System, einschließlich der Milz, stammen, ist durch die zahlreichen neueren Untersuchungen von Arnold, Pappenheim, H. Hirschfeld, sowie meine eigenen Untersuchungen am Knochenmarke mit Bestimmtheit abzulehnen, denn die Bildung kleiner und etwas größerer basophiler Zellen mit großem intensiv färbbaren Kerne ist im menschlichen Marke ein ebenso regelmäßiger Entwicklungsvorgang, wie die Bildung der Erythroblasten, mit denen diese Zellen oft eine starke, wesentlich nur durch die Kernbildung unterschiedene Ähnlichkeit besitzen. Die kleinen Lymphocytenformen des Markes sind als Abkömmlinge der die Hauptmasse der Markzellen ausmachenden größeren einkernigen Basophilen anzusehen.

Hiermit ist natürlich noch nicht die Frage beantwortet, ob diese Lymphocyten des Markes auch in die Blutbahn gelangen, oder ob nicht die zirkulierenden Lymphocyten trotzdem, wie Ehrlich annimmt, lediglich aus den lymphatischen Apparaten stammen.

Zur Entscheidung dieser Frage haben Biedl und Decastello bei Hunden die Einfuhr der Lymphocyten in das Blut durch Anlegung einer Lymphfistel am Ductus thoracicus, zum Teil auch die Einfuhr aus der Milz durch gleichzeitige Exstirpation derselben unterbrochen und hiermit tatsächlich ein erhebliches Absinken der Lymphocytenzahl im Blute bewirkt. Indes ging diese Veränderung stets sehr schnell vorüber, und war meist von einer Vermehrung der Lymphocyten gefolgt, trotzdem die Lymphe stetig abfloß und eine Stauung mit Übertritt von Lymphocyten direkt ins Blut auszuschließen war.

Ebenso fand Crescenzi, welcher auch die Einfuhr von Milzzellen durch vorherige Splenektomie ausschaltete, bei Abfluß der gesamten

Ductuslymphe nach anfänglichem Absinken der Lymphocyten bald ein erneutes reichliches Auftreten derselben im Blute.

Diese Versuche sprechen also sehr für die Annahme, daß auch aus dem Knochenmarke den Lymphocyten gleichende Zellen in das Blut eingeführt werden, falls man nicht annehmen will, daß alle diese Lymphocyten aus den Drüsen aktiv ins Blut gewandert seien (s. u.).

In positiver Weise aber ist bei Fröschen und Vögeln durch E. Neumann am Blute der Knochenmarksvene gezeigt worden, daß die unmittelbar aus dem Marke ausfließenden Zellen fast ausschließlich Lymphocyten sind, welche sich später im Blute weiterentwickeln.

Der zweite Punkt, welcher die weitere Entwicklung der Lymphocyten betrifft, gehört zu den strittigsten in der ganzen Leukocytologie. Die Schwierigkeit beginnt schon bei der ersten Vorfrage, welche Zellform es denn eigentlich ist, die den einheitlichen, streng abgeschlossenen Typus nach Ehrlich bildet. Wir finden im Knochenmarke viele Zellen von verschiedener Größe mit homogenem, basophilem Protoplasma und einfachem runden Kerne, die, wie Arnold zuerst nachwies, ganz unzweifelhaft keine aus dem Lymphapparate eingeschwemmten Lymphocyten, sondern sicher myelogenen Ursprungs sind, da man kontinuierliche Übergänge der großen basophilen Formen in diese kleinen stets verfolgen kann. Wir haben ferner im Blute die sog. Übergangszellen, welche ebenfalls in bezug auf Protoplasma und Kern Lymphocyten ähneln. Daß diese letzteren Zellen in neutrophile Leukocyten übergehen können, wird als sicher angenommen und auch von Ehrlich selbst zugegeben; sie werden aber trotz ihrer Ähnlichkeit mit großen Lymphocyten von Ehrlich nicht als solche anerkannt, sondern als Abkömmlinge des Knochenmarkes betrachtet, die in unreifem Zustande ins Blut gelangen. Von verschiedenen Seiten ist auf das Unwahrscheinliche dieser Hypothese hingewiesen worden, da die polynukleären neutrophilen Zellen gerade nach Ehrlich im Marke nicht aus Zellen mit homogenen, sondern aus granulierten Vorstufen (s. u.) hervorgehen und es kaum zu verstehen ist, wie in gesunden Verhältnissen eine so unfertige Vorstufe in die Zirkulation gelangen soll, während die unmittelbare Vorstufe, die mononukleäre gekörnte Zelle, nicht ins Blut gelangt.

Selbst die Autoren, welche im übrigen die strenge Scheidung der Lymphocyten von den granulierten Zellen mit Ehrlich aufrecht erhalten, erkennen die Schwierigkeiten an, die der konsequenten Durch-

führung dieser Idee im Wege stehen, denn hiernach genügt zur Definition eines Lymphocyten nicht bloß das oben beschriebene morphologische Verhalten; auch gibt es kein spezifisches Färbeverfahren zur Erkennung eines Lymphocyten, sondern nur diejenige mononukleäre Zelle mit basophilem Protoplasma ist ein Lymphocyt, die sich niemals in eine andere Zellform umwandelt.

Darum schlagen L. Michaelis und A. Wolff vor, die mononukleären, basophilen Leukocyten als „Lymphoidzellen" zu bezeichnen, deren Ursprung sie von den Mesenchymzellen des Embryo ableiten, und als „Lymphocyten" solche Lymphoidzellen zu benennen, welche sich niemals in die granulierte Form umwandeln.

In der Theorie sind derartige Vorschläge ganz plausibel, in der Praxis erweist sich ihre Undurchführbarkeit bei dem ersten Blicke in das mikroskopische Bild des Knochenmarkes, denn hier gibt es eine solche Fülle von „Lymphoidzellen" verschiedener Größe, daß es ganz unmöglich ist, anzugeben, welche von diesen Zellen in ihrer Entwicklung abgeschlossen, also als Lymphocyt im Sinne Ehrlichs anzusprechen ist. Es scheint mir überhaupt unmöglich, mit unsern bisherigen Untersuchungsmethoden eine Trennung verschiedener morphologisch ähnlicher Zellformen nach einem rein vitalen Kriterium vorzunehmen. Denn wer vermag nach dem mikroskopischen Bilde des fixierten Präparates zu sagen, ob diese oder jene Zelle sich nicht weiter entwickeln kann. Derartige theoretische Definitionen bergen die Gefahr in sich, daß das Thema probandum, also hier die Frage, ob wirklich die Lymphocyten sich niemals weiterentwickeln, schon vorweg als bewiesen angenommen wird.

Auch Türk, sowie Naegeli halten nicht den Lymphocyten, sondern „die Lymphoidzelle" für entwicklungsfähig, indes auch diese Autoren vermögen ein absolut entscheidendes Differentialzeichen zwischen „großem Lymphocyt" und „Lymphoidzelle" nicht anzugeben, und mit Recht bezeichnet daher Pappenheim diese Aufstellung des Lymphoidzellentypus als Künstelei.

Die schwierige Frage, ob die Zellen des einkernigen Lymphocyten-Typus sich zu mehrkernigen entwickeln können, wird m. E. durch Aufstellung neuer Zellformen nicht gefördert. Es ist interessant, zu sehen, wie allmählich fast alle Autoren, die auf diesem Gebiete arbeiten, die volle Trennung zwischen einkernigen und mehrkernigen aufgeben, nur scheint den meisten das offene Zugeständnis, daß gerade der Lymphocyt sich weiterzuentwickeln vermag, sehr schwer zu werden. Selbst Ehrlich, dessen Autorität für manche der Hauptgrund ist, weshalb sie an der prinzipiellen Scheidung zwischen Lymphocyt und mehrkernigen festhalten, nimmt eine Entwicklung der einkernigen Übergangsformen an, wie wir sahen, Pappenheim

vertritt mit vollem Nachdruck die Lehre, daß die großen Lymphocyten entwicklungsfähig sind, und Michaelis und Wolff nehmen dasselbe für ihre Lymphoidzelle an.

Gerade Pappenheim, der von Anfang an die Ehrlichsche Lehre durch äußerst sorgfältige histologische Untersuchungen ausgebaut hat, zeigt in seinem neuesten Atlas der Blutzellen, sowie in anderen neueren Äußerungen, daß auch für ihn eine scharfe Trennung irgend einer einkernigen, völlig für sich abgeschlossenen Form nicht mehr vorhanden ist.

Nachdem man erkannt hat, daß das Leukocytenprotoplasma keineswegs homogen ist, sondern verschiedenartige Differenzierungen flächenhafter und körniger Art aufweisen kann, wobei die Körner verschiedenartige chemische Affinitäten zeigen können, nachdem man ferner alle Übergänge des kugelrunden chromatinreichen Lymphocytenkernes in leicht eingebuchtete, weiterhin in größere, schwächer färbbare, gelappte und polymorphe Formen kennen gelernt hat, mit deren Entwicklung zumeist die Granulation pari passu zunimmt, ist es nicht mehr möglich, dem Lymphocyten die Fähigkeit zu weiterer Entwicklung abzusprechen.

Diese Erkenntnis läßt sich natürlich nur bei vielfach variierten und geeigneten Färbungen gewinnen, und es ist nicht weiter verwunderlich, wenn ein Autor, wie z. B. Arneth, der ausschließlich mit Triacid färbt, kurzweg erklärt, daß ihm niemals Leukocytenformen vor Augen gekommen wären, die als Reifungsformen der Lymphocyten anzusehen wären. Dieser Satz ist unbestreitbar richtig, nur ist es falsch, damit die Entwicklungsfähigkeit der Lymphocyten überhaupt abtun zu wollen. Gerade die im Beginn der neueren Leukocytenforschung fast ausschließlich angewandte Triacidfärbung hat diese Erkenntnis der feineren Strukturverhältnisse der Leukocyten verhindert.

Den wichtigsten Beleg für die Bedeutung der richtigen Wahl der Farbmittel liefert Pappenheim, welcher sich zwar an mehreren Stellen gegen die „Unitarier“ d. h. die Autoren wendet, welche eine einheitliche Familie der Leukocyten im Gegensatz zu Ehrlich annehmen, im übrigen aber die volle und einheitliche Entwicklungsreihe von kleinen Lymphocyten zu polynukleären Zellen bei Hämatoxylinfärbung findet, dagegen niemals bei neutralen und triaciden Farbgemischen. Daß nur mit diesen letzteren, wie Pappenheim annimmt, die Natur der Granula in den mehrkernigen Zellen bestimmt werden kann, ist zwar richtig, indes weiß doch jedermann auch ohnedem, neutrophile und eosinophile Mehrkernige an der Kernformation und sonstigen Merkmalen im Hämatoxylinpräparat zu unterscheiden, und schließlich ist es für die prinzipielle Frage, welche

hier zu beantworten ist, ganz gleichgültig, ob der Lymphocyt zu dieser oder jener mehrkernigen Form heranreift, — das punctum saliens ist die Tatsache, daß er überhaupt sich weiterzuentwickeln vermag. Wie Taf. II zeigt, ist die Giemsafärbung noch besser imstande, diese Übergänge zu demonstrieren, da hier auch die Granula, wenn auch nur schwach, gefärbt werden.

Neben diesen Ergebnissen der vergleichenden morphologischen Untersuchungen am menschlichen Blute dürfen die Beobachtungen an den Lymphocyten des Tierreiches um so weniger außer acht gelassen werden, als hier die Bedingungen für die Beobachtung der Entwicklung günstiger liegen. In einer neueren Arbeit schildert E. Neumann ausführlich die Entwicklung der Lymphocyten des Frosches, welche aus dem Knochenmarke fast ausschließlich in die Zirkulation gelangen, während weiterhin im Blute vorwiegend mehrkernige Formen zirkulieren.

Nach Neumann lassen sich beim Frosche alle Übergänge vom Lymphocyten zum Polymorphkernigen verfolgen, und er zitiert zahlreiche Angaben von Ranvier, Arnold, Flemming und anderen, welche für die Entwicklungsfähigkeit der Lymphocyten sprechen. Levaditi beschreibt bei Affen die kleinen Lymphocyten als junge, die großen als ausgewachsene Formen. Biedl und Decastello beobachteten beim Hunde deutliche Übergänge von Lymphocyten in gekörnte Zellen, und schließlich hat Weidenreich im adenoiden Gewebe von Schafen und Ratten eine direkte Fortentwicklung von Lymphocyten zu eosinophilen Zellen beobachtet, worauf wir weiter unten zurückkommen werden.

Endlich sind hier die Beobachtungen an den Zellen der Lymphgefäße und des Ductus thoracicus zu erwähnen, bei welchen schon Kölliker, später Virchow und neuerdings v. Ebner (zit. nach Neumann) Zellen mit hufeisenförmigen, gekerbten und doppelten Kernen fanden, welche auf eine Entwicklung der lymphatischen Zellen hindeuten.

Der dritte Punkt, welcher zur scharfen Trennung der Lymphocyten von Ehrlich und seinen Schülern herangezogen wird, nämlich **das Fehlen aktiver Beweglichkeit,** führt uns zu der allgemeinen Frage nach der **funktionellen Bedeutung der Lymphocyten.** Während den granulierten Zellen von Ehrlich und seinen Schülern die ausschließliche Funktion einer Sekretion von Schutzstoffen vindiziert wird, werden die Lymphocyten als entwicklungsunfähige Zellen mit indifferentem Protoplasma und als bewegungsunfähig angesehen; außerdem wird von Brandenburg den Lymphocyten die Fähigkeit der Oxydie-

rung abgesprochen. Diesen Ansichten gegenüber ist zunächst die Frage aufzuwerfen, welchen Zweck denn überhaupt die unablässige Produktion und Einschwemmung ungeheurer Mengen von Lymphocyten haben soll, eine Frage, welche von keinem Autor der dualistischen Richtung auch nur gestreift wird.

Tatsächlich besitzen die Lymphocyten, wie bereits im Jahre 1875 von Ranvier festgestellt, später von Löwit und neuerdings von Jolly, A. Wolff, H. Hirschfeld u. a. bestätigt wurde, aktive Beweglichkeit, wenn auch in geringerem Grade als die neutrophilen Zellen, und Schridde hat neuerdings sogar die Emigration dieser Zellen aus der Gefäßwand direkt beobachtet und abgebildet. Ebenso sind die Lymphocyten fähig, Oxydasen zu bilden, wie St. Klein gezeigt hat, ebenfalls in schwächerem Grade als die mehrkernigen Zellen.

Es ist demnach die Entwicklung der Lymphocyten zu mehrkernigen Zellen einerseits durch den Nachweis einer kontinuierlichen Entwicklungsreihe der Leukocyten im Blute des Menschen erwiesen, andererseits sind die behaupteten funktionellen Gegensätze tatsächlich nicht vorhanden, und es liegt demgemäß kein Grund vor, eine absolute Trennung der beiden Leukocytenformen vorzunehmen.

Die Lymphocyten gelangen sicher nur in einem Bruchteil zu weiterer Entwicklung, sie stellen eine inaktive entwicklungsfähige Reserve dar, deren Funktion bei den kleinen Formen wegen der geringen Protoplasmaentwicklung hauptsächlich in der Kernsubstanz gelegen sein muß. Treten an den Organismus Anforderungen heran, welche eine gesteigerte Tätigkeit der protoplasmareichen Leukocyten bedingen, so kann ein Teil der Lymphocyten zur Ausbildung derartiger Formen gelangen, die mit fortschreitender Zunahme und Differenzierung des Protoplasma weitere Funktionen zu übernehmen vermögen. Der Weg vom kleinen und großen Lymphocyten zu den mehrkernigen Formen führt über die „Übergangsformen".

Die Übergangsformen stellen somit eine wichtige Zwischenform dar, und ihre sehr wechselnde Häufigkeit erklärt sich unschwer aus der Annahme, daß die Bedingungen und das Bedürfnis des Organismus für die gesteigerte Umwandlung von Lymphocyten sehr wechselnd sein müssen. Die Annahme von Türk, daß diese Zellen ein Endstadium der großen einkernigen Leukocyten darstellen und als solche zu Grunde gehen, ist angesichts der so leicht zu studierenden Formenentwicklung, wie sie z. B. Tafel II zeigt, nicht gut zu verstehen.

Eher ist die Möglichkeit zuzugeben, daß gelegentlich derartige Zellen auch aus dem Knochenmarke stammen können, zumal wenn man

an die Beobachtungen von E. Neumann denkt, der bei Tieren in den ausführenden Markvenen vorzugsweise einkernige Zellen fand.

Es können demnach Übergangsformen 1. bereits als solche aus den lymphatischen Apparaten in das Blut gelangen, 2. aus den lymphoiden Typen des Knochenmarkes sich entwickeln und 3. im Blute selbst direkt aus den großen, indirekt aus den kleinen Lymphocyten entstehen.

Für die Ehrlichsche Auffassung der prinzipiellen Trennung von Lymphocyten und mehrkernigen Zellen sind in letzter Zeit folgende Autoren eingetreten. Banti läßt aus einer gemeinsamen „hyalinen Markzelle“ einerseits Megakaryocyten, andererseits einkernige Leukocyten und Übergangsformen und drittens granulierte Myelocyten mit dem Übergange in polynukleäre granulierte Formen getrennt hervorgehen, während Lymphocyten nur in den lymphatischen Organen produziert werden und sich nie zu anderen Formen entwickeln können. Diese Anschauung, welche somit die Genese der Lymphocyten im Knochenmarke völlig ignoriert, stützt sich hauptsächlich auf Beobachtungen (von Crescenzi) an Tieren mit Ductus-thoracicus-Fisteln, obwohl Banti selbst zugibt, daß auch nach ausgeführter Splenektomie und bei völligem Abfluß der Ductuslymphe nach außen sich nach kurzer Frist zahlreiche Lymphocyten im Blute finden, deren Eintritt ins Blut er selbst nicht erklären kann. Auch Banti vermag ebensowenig wie Ehrlich einen Zweck oder eine Funktion der ins Blut eingeführten Lymphocyten anzugeben.

Schwarz versucht durch histologische Untersuchung am entzündeten Knochenmarke die Frage der „Heranreifung“ von Leukocyten zu entscheiden. Er findet, daß jede Zellart des Markes sich mitotisch teilt, und schließt daraus, daß jede Zellart des Markes ihre eigene Generation hat, und daß eine Reifung von Lymphocyten, d. h. einkernigen homogenen basophilen Markzellen zu mehrkernigen Granulierten nicht vorkommt. So wichtig es ist, hieraus zu sehen, daß Granula schon in der eben entstehenden Zelle vorhanden sein können, so ist doch andererseits hiermit nicht im geringsten die Frage entschieden, ob die ungranulierten jungen Formen nicht im weiteren Verlaufe zu granulierten ausreifen können, die Arbeit von Schwarz ist mithin für diese Kardinalfrage ohne Bedeutung.

In ähnlicher Weise hat Helly die Zellen in Entzündungsherden studiert und überträgt die Ergebnisse ohne weiteres auf die Blutleukocyten, welche er ganz im Sinne Ehrlichs streng in die beiden erwähnten abgeschlossenen Gruppen trennt. Auch dieser Autor über-

sieht, daß er an den stabilen Zellen des Entzündungsherdes nicht die Möglichkeit einer Weiterentwicklung vom einkernigen Leukocyten in der Zirkulation entscheiden kann, seine Schlüsse in bezug auf diesen Punkt sind also unhaltbar. Zu wie sonderbaren Anschauungen man bei derartiger einseitiger Bearbeitung dieser schwierigen Frage kommen kann, zeigt die Angabe von Helly, daß die gelapptkernigen Übergangsformen „degenerierte" polymorphkernige Neutrophile seien, also alte absterbende Formen! Es wird hiermit unter völliger Ignorierung der Basophilie des Zelleibes dieser Formen ein bisher völlig unbekannter Typ der Degeneration geschaffen, der allen sonstigen Erfahrungen direkt gegenübersteht.

Die Herkunft der neutrophilen Zellen.

Die polynukleären neutrophilen Zellen stammen unter physiologischen Verhältnissen zum Teil, nach Ehrlich ausschließlich aus dem Knochenmarke. Hier finden sich jederzeit große Mengen von mononukleären Zellen mit neutrophiler Körnung, deren Kern rund, eingebuchtet oder gelappt, stets aber viel chromatinärmer ist, als bei den polynukleären, während die Granulationen meist feiner und noch dichter erscheinen, als bei letzteren (Tafel IV, Fig. 3).

Diese einkernigen neutrophilen Vorstufen werden jetzt allgemein nach Ehrlich „Myelocyten" genannt. Nach Pappenheim und Hirschfeld entstehen diese Zellen ihrerseits aus granulationsfreien Markzellen, und wir kommen bei der Stammesgeschichte dieses wichtigsten Leukocytentypus wieder auf dieselbe große einkernige Mutterzelle zurück, die wir auch bei den Erythroblasten als Stammzelle ansprechen mußten.

Diese große Zellform (Fig. 4 in der Mitte) präsentiert sich meist mit einem schwach basophilen Protoplasma, das selbst in lebensfrisch gewonnenem Präparate äußerst fragil erscheint, daher trotz seiner Homogenität oft zerklüftet aussieht, keine so scharfen Ränder besitzt, wie andere Zellen. Der Kern ist äußerst blaß, chromatinarm und nimmt bei Ziemannscher Färbung einen fleckenweisen diffusen Chromatinfarbenton an. Diese Zellen sind unter verschiedensten Namen als „große Lymphocyten" (Ehrlich und Fränkel), als „Markzellen" (Troje), „unreife Zellen" (E. Grawitz) und „Myeloblasten" (Naegeli) bezeichnet worden.

Wie Pappenheim mit Recht hervorhebt, sind die schier unentwirrbaren Differenzen in der Benamsung der Leukocytenformen dadurch hervorgerufen, daß die einzelnen Autoren in ganz verschiedenem Sinne von „Markzellen", „Myelocyten", „myelogenen Zellen" einer-

seits und von „Lymphocyten“ verschiedener Größe andererseits gesprochen haben, indem die einen diese Bezeichnungen als histogenetische gebrauchten, also mit dem Namen auf den Ursprung der Zellen hinweisen wollten, während andere diese Begriffe rein deskriptiv anwandten und als „Markzellen“ die granulierten und unter „Lymphocyten“ die mit homogenem Protoplasma versehenen einkernigen Formen zusammenfaßten. Es haben also verschiedene Autoren vielfach unter demselben Namen vollständig differente Dinge beschrieben, und daher ist eine wirklich beklagenswerte Begriffsverwirrung entstanden.

In dankenswerter Weise hat Pappenheim versucht, durch eine einheitliche Nomenklatur Klarheit in diese Dinge zu bringen, und ich würde mich gern dazu verstehen, diese oder eine andere Nomenklatur zu akzeptieren, wenn Aussicht dazu vorhanden wäre, daß diese auch von andern Autoren, besonders auch international akzeptiert würde. Leider ist dazu einstweilen wenig Aussicht vorhanden, wie Pappenheim neuerdings (2) selbst sich resigniert, im Gegenteil werden noch immer neue Begriffe proklamiert (cf. Michaelis und Wolff s. o.), so daß ich es einstweilen, um keine babylonische Verwirrung anzurichten und dauernd die Synonyma der verschiedenen Autoren anführen zu müssen, für geraten halte, erstens die Bezeichnungen mit feststehender Bedeutung wie „Myelocyt“ und „Mastzellen“ beizubehalten, im übrigen deskriptiv die Zellen kurz zu charakterisieren. Die beigefügten, von erfahrener Künstlerhand mit großer Sorgfalt nach der Natur gemalten Abbildungen der verschiedenen Zellformen werden am ehesten zur Verständigung beitragen.

Neben der großen, sehr blaß gefärbten, basophilen Stammzelle finden sich im normalen Knochenmarke sehr zahlreiche ähnliche große Zellen mit homogenem Leibe, die sich wesentlich nur dadurch voneinander unterscheiden, daß das Protoplasma bei der einen schwach basophil, bei der andern im neutralen Farbton und bei einer dritten Form nahezu ganz ungefärbt erscheint, während ich eine eosinophile Färbung dieses homogenen, nicht granulierten Protoplasma nie gesehen habe.

Viele dieser Färbungen sind so unbestimmt, ferner ist die Einwirkung der Farbstoffe je nach ihrer Färbekraft so verschieden, daß man sehr leicht dieselbe Zelle bei der einen Färbung für basophil, bei der andern für neutrophil erklären kann.

Ich halte es daher nicht für geboten, unter den großen Formen der homogenen mononukleären farblosen Zellen des Markes prinzipielle Scheidungen mit neuen Namen vorzunehmen, da erstens allzuviel Übergangsformen vorkommen, und zweitens

auch die Erfahrung an den Erythroblasten lehrt, daß eine etwaige Basophilie keine neue Zellart bedingt.

Im Gegenteil läßt sich z. B. bei Anwendung der Ziemannschen Farbmischung und Differenzierung in Essigsäurelösung sehr deutlich erkennen, wie in den großen basophilen Zellen zuerst spärlicher, dann immer dichter die feinen neutrophilen Granula auftreten, und zwar fand ich dies im lebensfrisch fixierten Marke bei Leukocyten (resezierten Rippen bei Empyem) und bei leukämischen Blutzellen am schönsten ausgesprochen, wie Fig. 5 zeigt. Es findet also hier eine direkte Umwandlung der großen basophilen in Myelocyten statt.

Nach den Photogrammen leukämischer Zellen im ultravioletten Lichte (Tafel III, Nr. 17 unten, 19—23) kann es sehr zweifelhaft erscheinen, ob völlig homogene farblose Markzellen überhaupt vorkommen, da die identischen Leukämiezellen des homogenen basophilen Typus im kurzwelligen Lichte durchweg feine Granulierungen erkennen lassen.

Man sieht bei Färbungen in den Zellen mit homogenem Leibe häufig gruppenweise (Fig. 4) die ersten feinen Granula entstehen, welche meist neutrophil, selten basophil, niemals eosinophil sind, und man kann daher diese Zellen wohl sicher als Übergangsformen von der Stammzelle zu den Myelocyten ansehen.

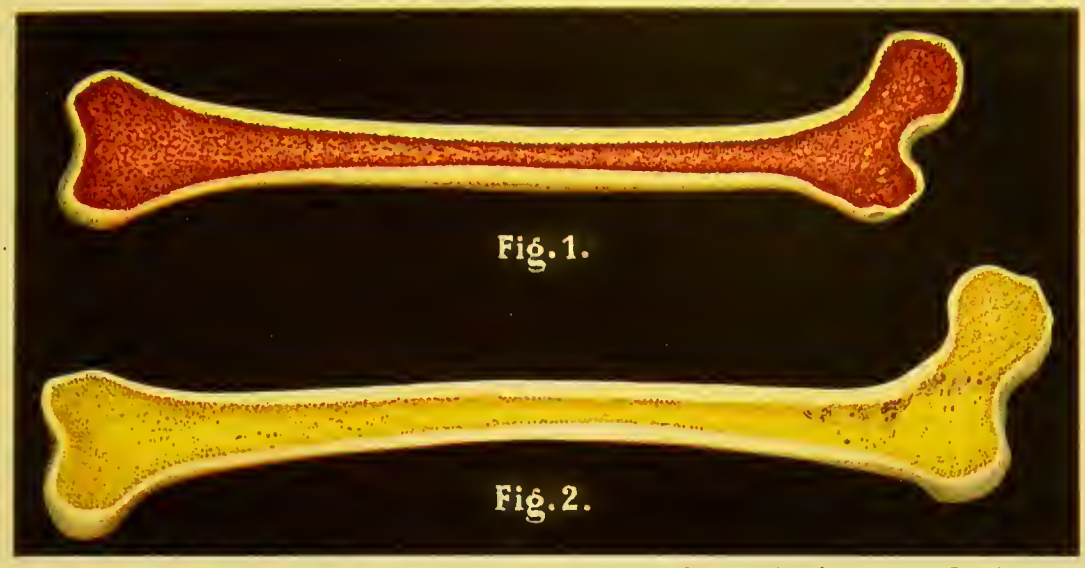
Auch Rubinstein sieht die großen lymphoiden Zellen, die auch seiner Ansicht nach nichts mit Lymphocyten zu tun haben, für Stammzellen der neutrophilen, ebenso auch der eosinophilen Zellen an. Seiner Ansicht indes, daß diese großen Formen sich aus den kleinen entwickeln, kann nicht beigepflichtet werden.

Unzweifelhaft haben wir im Knochenmarke die Hauptbildungsstätte der im gesunden Blute zirkulierenden polynukleären neutrophilen Zellen zu suchen.

Als zweiten Modus haben wir die Reifung einkerniger lymphocytärer Zellen zu polynukleären Neutrophilen kennen gelernt.

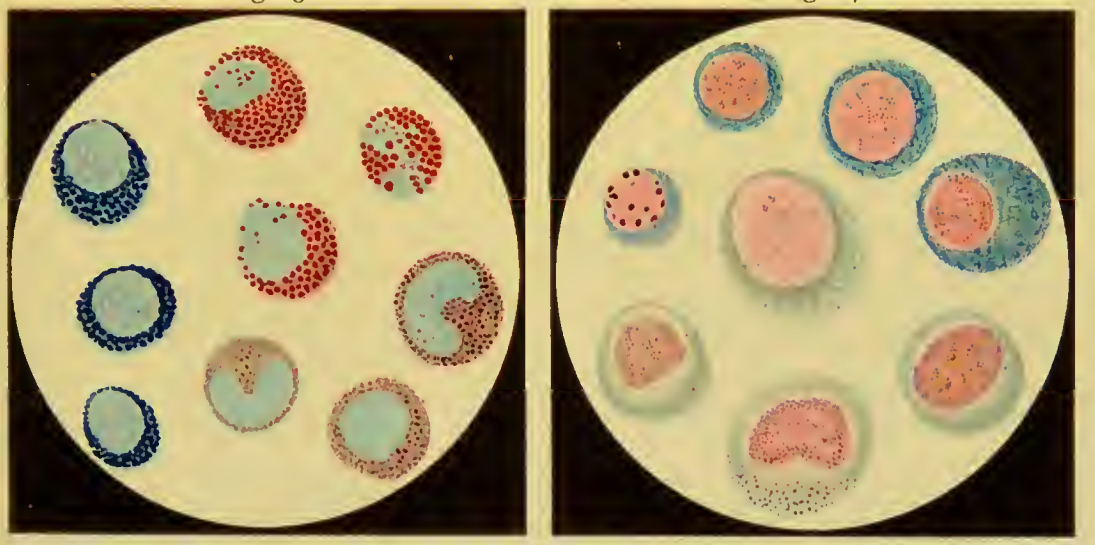
Drittens können diese Zellen bei pathologisch gesteigerten Anforderungen auch in der Milz und den Lymphdrüsen gebildet werden im Gegensatze zu der früheren Ansicht Ehrlichs, welche zum Teil auf Untersuchungen seines Schülers Kurloff basierte, und als deren Fazit Ehrlich feststellte, daß eine Bildung von neutrophilen Zellen hier auszuschließen sei.

Man findet bei verschiedenen Infektionskrankheiten und bei anämischen Zuständen Gewebselemente in die Milz eingesprengt, welche in ihrem ganzen Bau durchaus den Knochenmarkselementen ähnlich sehen, die als Vorstufen der farblosen Blutzellen anzu-

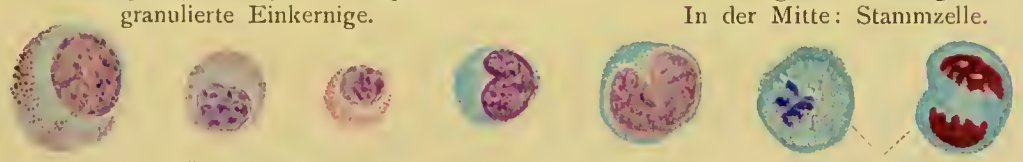


1. Rotes lymphoides Mark. 2. Fettmark mit einzelnen roten Inseln.

Fig. 3. Fig. 4.



Leukoeyten des gesunden menschlichen Knochenmarkes.
Neutrophile, eosinophile, basophile granulierte Einkernige. Homogene Einkernige. In der Mitte: Stammzelle.



Übergangsformen der Markzellen. Kernteilungen.

Metachromatische Übergangsformen. Freie Kerne.

Blutplättchen-Bildungen.
Obere Reihe: Austritt chromatinhaltiger Plättchen.
Untere Reihe: Erythroeyten-Abschnürung (nach Arnold).

W. O. Haase, ad. nat. del. Verlag von Georg Thieme, Leipzig. Lith. Anst. v. Johannes Arndt, Jena.

sehen sind. Derartige Beobachtungen von sogenanntem myeloidem Gewebe in der Milz sind von Engel, Dominici, H. Hirschfeld, A. Wolff, Frese und Kurpjuweit gemacht und mit Recht dahin gedeutet worden, daß in der Milz unter gewissen Umständen eine erhöhte Produktion der polynukleären, neutrophilen Blutleukocyten aus einer neugebildeten Matrix entsteht. Wie diese Matrix selbst in ihrer Entstehung zu deuten ist, ob sie als Metaplasie des normalen Milzgewebes oder als metastatische Einschwemmung aus dem Knochenmark zu deuten ist, kann vorläufig dahingestellt bleiben.

Auch in den Lymphdrüsen kommen nach Flemming zahlreiche große polymorphkernige Zellen im Gewebe der Kapseln und Trabekel, nur vereinzelt in den Keimzentren vor, deren Ursprung nach Neumann mit Wahrscheinlichkeit in dem Lymphdrüsengewebe zu suchen ist.

Eine Beobachtung aus der Pathologie, welche mit größter Wahrscheinlichkeit für eine Bildung der neutrophilen Zellen aus dem lymphatischen System spricht, ist der bekannte Fall von allgemeiner Osteosklerose, den Nothnagel beschreibt. Hier war trotz totaler Sklerosierung des ganzen Skelettes die Zahl der Neutrophilen stets normal, so daß Nothnagel den Schluß zieht, daß bei der totalen Funktionsunfähigkeit des Markes diese Zellen aus der Milz und den Lymphdrüsen stammen mußten.

Schließlich kommt aber noch die ebenso wichtige, wie schwierige Frage, ob nicht, abgesehen von diesen eigentlichen blutbildenden Stätten im engeren Sinne, auch noch andere Gewebe an der Bildung dieser Leukocyten beteiligt sein können, eine Frage, die wir weiter unten bei Besprechung der vermehrten Leukocytenbildung — der Leukocytose — noch einmal berühren werden.

Die Herkunft der eosinophilen Zellen.

Die eosinophilen Zellen zeigen in ihrer Entstehung ähnliche Verhältnisse wie die Neutrophilen, indem sie ebenfalls aus dem Marke, ferner durch Übergänge aus anderen Blutzellen, außerdem aber auch aus der Milz und den lymphatischen Apparaten stammen können.

Das Charakteristikum dieser Zellen liegt in der Granulation, die sich durch ihre Größe und Affinität zu sauren Farbstoffen von den andern Granulationen unterscheidet. Es muß nun bei allen Forschungen über diese Zellen zunächst erwogen werden, ob diese beiden Merkmale der Zellen konstant sind, oder ob Abweichungen vorkommen, welche auf Übergänge von andern Zellarten hindeuten.

Im gesunden Blute des Menschen erscheinen tatsächlich die eosinophilen Zellen stets gleichartig, nur ist die Größe der Granula leichten

Schwankungen unterworfen, anders dagegen verhält es sich im leukocytotischen und leukämischen Blute, wie später gezeigt werden wird.

Die erste Bildungsstätte dieser Zellen, nach Ehrlich die einzige, ist in der Norm das Knochenmark, und zwar finden wir hier zahlreiche einkernige eosinophile Zellen verschiedener Größe, die man als „eosinophile Myelocyten" bezeichnet hat. Diese Zellen können sich mitotisch vermehren, wie zuerst H. F. Müller, später Pappenheim, Hirschfeld u. a. gefunden haben, und es dürfte kaum ein Zweifel darüber sein, daß diese mononukleären Eosinophilen des Markes ebenso die unmittelbare Vorstufe der zirkulierenden polynukleären bilden, wie wir dies bei den Neutrophilen des Markes sahen. Äußerst mannigfach sind die Kernfiguren, die man an diesen Zellen des Markes sieht, mit Übergängen von der jungen einkernigen in die ältere mehrkernige Form.

Von Marwedel ist dieser Übergang der eosinophilen Zellen des Markes in solche des zirkulierenden Blutes beim Kaninchen eingehend beschrieben worden.

Schwieriger ist die Frage zu entscheiden, wie diese mononukleären Formen entstehen. Nach den Beobachtungen von Pappenheim und Hirschfeld gehen die eosinophilen Granula aus den basophilen hervor, ähnlich wie sich das reife oxyphile Hämoglobin der Erythroblasten aus basophiler Vorstufe entwickelt. Diese basophilen Granulationen nun sind im menschlichen Marke meines Erachtens lediglich als vorgeschrittene Differenzierungen des ursprünglich homogenen Protoplasma aufzufassen, denn es sind, wie es auch in den beigefügten Abbildungen ausgedrückt ist, im gesunden, lebensfrisch fixierten Marke die basophilen Granula kaum jemals so distinkt hervortretend, wie die eosinophilen; sie heben sich vielmehr von dem intensiv basophil gefärbten Grunde nur undeutlich ab, und bei manchen Zellen ist es überhaupt schwierig zu sagen, ob sie granuliertes oder homogenes Protoplasma haben.

Diese basophil granulierten Zellen bezeichnet man als basophile Myelocyten und, wenn sie in der Zirkulation oder in den Geweben erscheinen, als Mastzellen (Ehrlich), ich bin jedoch der Ansicht, daß die ersteren als eine Vorstufe der eigentlichen Mastzellen aufzufassen sind wegen der eben geschilderten unvollkommenen Differenzierung der Granula, wodurch diese Myelocyten ihre unmittelbare Abstammung von den homogenen basophilen Markzellen dokumentieren. Die typischen Mastzellen, wie man sie im Blute findet, zeigen die Granula ebenso distinkt, wie die eosinophilen.

Sehr schön ist die Umwandlung der basophilen Myelocyten in eosinophile bei den kombinierten Azurfärbungen zu beobachten, welche

die seit Arnold bekannten nebeneinander liegenden blauen und rötlichen Körner gut erkennen lassen. Derartige Bilder von Metachromasie in einer Zelle findet man besonders schön auch bei Leukämie (s. Taf. VI).

In analoger Weise wie im normalen Markgewebe können eosinophile Zellen auch in der Milz entstehen, sobald sich hier unter gewissen pathologischen Bedingungen die oben (S. 154) erwähnte „myeloide Umwandlung“ des Gewebes entwickelt hat.

Ein anderer Entwicklungsgang der eosinophilen Zellen wird von H. F. Müller und Rieder angenommen. Hiernach sollen die eosinophilen Granula sich aus den neutrophilen entwickeln, eine Ansicht, die von Ehrlich lebhaft bekämpft wird, die aber meines Erachtens doch wohl für die Markeosinophilen und für pathologische Verhältnisse im Blute zu Recht besteht, da man hier tatsächlich nicht selten Zellen begegnet, deren Klassifizierung sehr schwierig ist. Es kommen nämlich Blutbilder vor, bei denen unter gewöhnlicher Fixation und Färbung Zellen mit so feiner Granulation, wie sie die neutrophilen sonst zeigen, deutliche Eosinophilie aufweisen, so daß man die Granula der Größe nach unbedingt zu der ersten, der Färbung nach aber zu der zweiten Gruppe rechnen muß, und derartige Zellen sind bei starker Leukocytose, Leukämie und im Marke nicht selten. Nicht so ganz eindeutig sind Änderungen der Granulafärbung, welche Grünwald bei Anwendung verschiedener Fixierungsmethoden beobachtete, die z. B. in lediglich an der Luft getrockneten oder in 1 % Formolalkohol gehärteten Präparaten Zwischenstufen zwischen eosinophilen, neutrophilen und basophilen Granulis erkennen ließen, die für Übergänge der einen Form in die andere sprachen. Ob es aber zweckmäßig ist, hiernach von einer neuen Art der Granula von „hypeosinophilen“ Granulis (Grünwald) zu sprechen, ist mir zweifelhaft.

Auch Pappenheim und Bettmann weisen auf diese Schwierigkeiten in der Differenzierung der eosinophilen Granula hin, da z. B. Präparate, mit Eosin und Indulin behandelt, nicht selten eine Indulinfärbung der groben Granula zeigen, so daß man diese als „pseudoeosinophil“ bezeichnet hat.

Bereits oben ist auf die Schwierigkeit hingewiesen worden, welche bezüglich der Frage besteht, ob die neutrophilen Granula wirklich neutrophil oder nicht vielmehr, wenigstens bei den polynukleären Blutzellen, schwach oxyphil sind. Tatsächlich ist ihre Färbbarkeit, z. B. bei Anwendung des May-Grünwaldschen eosinsauren Methylenblau, derartig identisch mit der eosinophilen (s. Taf. II), ferner erscheinen in bezug auf die Dicke der Granula auch nach Grünebergs und meinen Untersuchungen im ultravioletten Lichte so viele Ähnlichkeit bei beiden

Zellformen, daß ich eine vollständige, d. h. für alle polynukleären Formen, auch des leukocytotischen Blutes, durchzuführende Trennung der beiden Formen nicht anzuerkennen vermag.

Nach Sacharoff stellt die Entstehung der eosinophilen Granulation des Blutes einen Prozeß der Phagocytose dar, indem aus den Erythrocyten herausfallende Elemente von Kernsubstanz durch die Leukocyten aufgenommen werden. Die Granula bestehen nach Sacharoff aus Paranuklein (runde Granulationen) oder degeneriertem Nuklein (stäbchenförmige Granulation).

Auch St. Klein bringt die eosinophilen Zellen in nahe Beziehungen zu den roten Blutkörperchen resp. zum Hämoglobin und ist der Ansicht, daß diese Zellen allenthalben, d. h. im Knochenmarke sowohl wie in den Geweben dadurch entstehen, daß gewöhnliche (neutrophile) Leukocyten Hb in sich aufnehmen und dadurch andere Granulationen bilden. Die Eosinophilie ist nach Klein eine physiologische Funktion der Leukocyten, dazu bestimmt, überschüssige Blutfarbstoffe in sich aufzunehmen und zu transportieren, eine Auffassung, die auch von Freiberg und Hermsen, wie Klein angibt, ausgesprochen ist.

Aber auch aus Lymphocyten können sich nach Untersuchungen von Weidenreich eosinophile Zellen entwickeln. Dieser Autor beobachtete im adenoiden Gewebe von Schafen und Ratten, daß Lymphocyten durch Phagocytose zerfallene rote Blutkörperchen aufnehmen und sich in typische mehrkernige Eosinophile umwandeln. Diese Angabe ist von Lewis und Zietschmann bestätigt, von Askoli bekämpft worden, indes weist Weidenreich darauf hin, daß auch Askoli einkernige und mehrkernige Eosinophile in den Blutlymphdrüsen bei denselben Tierarten und ebenso den Zerfall von Erythrocyten in eosinophile Granula beobachtet hat, nur sollen nach Ansicht von Askoli die einkernigen Eosinophilen degenerierte Formen sein, eine Ansicht, welche kaum widerlegt zu werden braucht.

Auch Pappenheim nimmt neuerdings neben der myeloiden Bildung der Eosinophilen eine solche aus großen Lymphocyten in den verschiedensten lymphatischen Apparaten an, ebenso ein Heranreifen derselben zu eosinophilen Übergangsformen und reifen mehrkernigen Zellen, nur unterscheiden sich nach ihm die auf diesem Wege entstandenen Zellen gegenüber den myelogenen dadurch, daß sie noch ein basophiles Cytoplasma als Grundsubstanz aufweisen, welches auf ihre Herkunft deutet.

Ferner hat Barker nach der Methode von Macallum in den eosinophilen Granulationen, ebenso im Chromatin der Kerne „ver-

stecktes Eisen" nachgewiesen, welches sich in den neutrophilen Granulis nicht fand.

Von Heidenhain, Stutz und Teichmüller ist ferner darauf hingewiesen worden, daß in der Darmschleimhaut bei Tieren zahlreiche eosinophile Zellen besonders im Zustande der Verdauung und bei chemischer Reizung vorhanden sind, während sie beim Hungern abnehmen. Teichmüller beobachtete, daß sie während des Hungerns vermehrt in der Milz auftreten.

Durch Leyden, A. Schmidt, Grouven, v. Noorden u. a. wissen wir, daß auch in der Schleimhaut des Respirationstraktus normaliter vereinzelt, bei gewissen pathologischen Zuständen gesteigert diese Zellen vorkommen.

Wie man sieht, kommen wir bei einer objektiven Übersicht über die Bildungsstätten der Leukocyten hier, wie auch bei den neutrophilen Zellen auf die letzte und schwierigste Frage, ob denn wirklich mit dem Knochenmarke, dem lymphatischen Apparate und der Milz die Stätten erschöpft sind, wo farblose Blutzellen entstehen können, oder ob nicht auch andere Gewebe des Körpers durch Proliferation ihrer Gewebselemente Zellen in das Blut entsenden können, die in ihrem Habitus den myelogenen und lymphogenen Zellen entsprechen.

In einer soeben erschienenen Abhandlung schildert Pröscher die Entstehung eines eosinophilen peritonitischen Exsudates bei Kaninchen nach intraperitonealer Injektion eines Extraktes, der aus einer macerierten Taenia saginata als „Täniotoxin" gewonnen war. Es bildeten sich hier in loco Übergangsformen von eosinophil gekörnten Endothelien zu mononukleären Eosinophilen, d. h. direkten Vorstufen der normalen Bluteosinophilen, so daß hier durch experimentelle Untersuchung die direkte Entwicklung stabiler Gewebszellen außerhalb der blutbereitenden Organe zu typischen eosinophilen Leukocyten nachgewiesen worden ist.

Cytogenetischer Stammbaum der Knochenmarkszellen.

Werfen wir einen Rückblick auf die farblosen Zellen des Knochenmarkes, so können wir durchweg zwei Typen unterscheiden, nämlich: 1. die mit homogenem Leibe, 2. die granulierten. Die erste Gruppe zeigt nur mononukleäre Elemente, und die großen Formen dieser Gruppe müssen als die jugendlicheren, unreiferen, phylogenetisch tiefer stehenden gegenüber den granulierten angesehen werden. Je chromatinärmer und strukturloser dabei der Kern ist, um so unreifer ist die Zelle.

Diese große Zellgruppe wegen ihrer Einkernigkeit und Homogenität als „lymphoide“ oder gar „lymphatische“ Gruppe der zweiten als „myeloider“ Gruppe gegenüberzustellen, liegt meines Erachtens nicht der geringste Grund vor, vielmehr sind gerade durch diese Trennung die größten Verwirrungen in der Literatur entstanden, wie wir besonders bei Besprechung der Leukämie sehen werden.

Tatsächlich läßt sich diese Scheidung der beiden Typen in praxi gar nicht durchführen, denn in dem normalen (und auch im leukocytotischen) Mark überwiegen bei weitem der Zahl nach die Übergangsformen, welche ihr ursprüngliches homogenes Protoplasma noch deutlich erkennen lassen, aber teils gruppenweise, teils verstreut die ersten Granulationen erkennen lassen, also im Begriffe stehen, von der Vorstufe zur granulierten Form heranzureifen.

Ich möchte daher glauben, daß die so übermäßig komplizierte Lehre von den Markzellen sich in sehr viel einfacherem Gewande darstellt, wenn man sie des überreichlichen und verwirrenden Zierates einer Nomenklatur entkleidet, die zum Teil von unrichtigen Prämissen ausgeht, zum Teil auf den durchaus nicht gleichartigen Verhältnissen des tierischen und embryonalen Markes basiert und daher Begriffe geschaffen hat, die das Verständnis eher erschweren, als fördern.

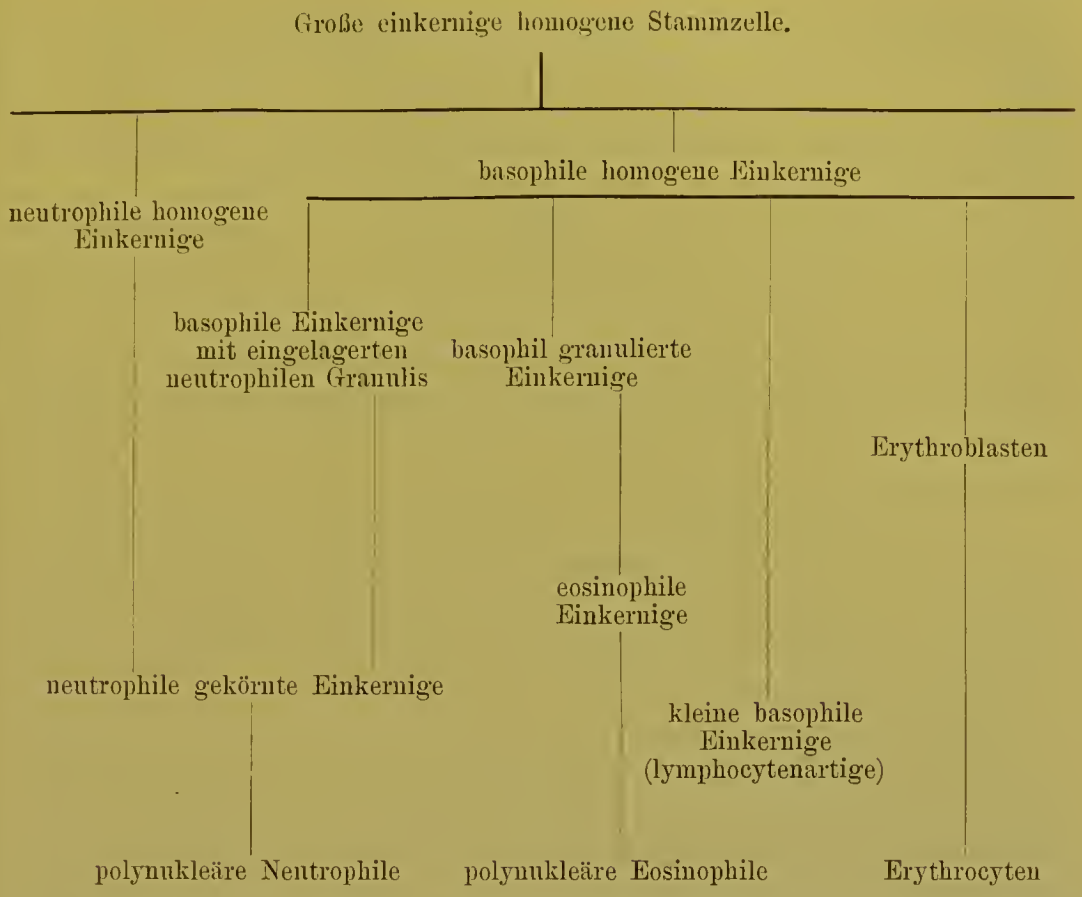
Ausdrücklich zu betonen ist, daß nicht etwa alle reifen Neutrophilen und Eosinophilen den ganzen Entwicklungsgang von der einkernigen Stammzelle her durchmachen, sondern die intermediären granulierten Myelocytenformen sind, wie besonders Schwarz gezeigt hat, durchaus imstande sich mitotisch zu vermehren und artgleiche, d. h. wiederum von vornherein identisch granulierte junge Zellen zu produzieren.

Der leichteren Übersicht wegen lasse ich den Stammbaum aller dieser Zellen folgen, der natürlich noch keinen Anspruch auf definitive Richtigkeit hat, aber doch einiges zur Verständigung über diese Frage beitragen dürfte. (Siehe nebenstehenden Stammbaum.)

Die vitalen Eigenschaften der Leukocyten.

Gegenüber den histologischen und histogenetischen Forschungen an den Leukocyten sind die Lebensäußerungen dieser Zellen recht spärlich studiert worden, was um so auffälliger ist, als doch gerade für die Klinik nicht das morphologische Bild dieser Zellen, sondern ihre Bedeutung im gesunden und kranken Organismus das Endziel der Studien bilden muß.

In meinem Referate auf der Naturforscherversammlung in Breslau 1904 habe ich darauf hingewiesen, daß die Klinik der Leukocyten



bisher allzusehr von der einseitigen Auffassung beherrscht wird, welche in den Leukocyten ausschließlich Schutzorgane gegen eingedrungene Fremdlinge sieht, und dementsprechend sowohl die Struktur dieser Zellen, besonders ihre Granulationen, wie auch ihr vermehrtes Auftreten einzig und allein als Ausdruck dieser beschützenden Tätigkeit gelten läßt.

Demgegenüber halte ich es für wichtig, im folgenden einen kurzen Überblick über die Lebensäußerungen und Funktionen der Leukocyten zu geben, soweit sie für die klinische Hämatologie in Frage kommen, wobei allerdings noch manches als hypothetisch einer eingehenderen Prüfung bedarf.

Zunächst muß man sich vergegenwärtigen, daß **die Gesamtmenge der Leukocyten im Blute** eines Erwachsenen etwa 25 000 Millionen beträgt, und daß diese Zellmasse, an einer Stelle zusammengefaßt und die einzelne Zelle als Kugel von 10 μ Durchmesser genommen, ein ganz stattliches Organ ausmachen würde, etwa von der Größe einer Schilddrüse, wobei zu berücksichtigen ist, daß durch rasche Vermehrung der Zellen diese Masse oft in kurzer Zeit auf das Doppelte

steigen kann. Daß dieses Organ auch im ganz gesunden Organismus lediglich eine Reserve zum Schutze gegen fremde Eindringlinge darstellen soll, ist von vornherein recht unwahrscheinlich, vielmehr deuten zahlreiche Anzeichen darauf hin, daß ihre physiologische Funktion eine weit umfangreichere ist.

Die chemische Zusammensetzung der Leukocyten ist besonders von Kossel und seinen Schülern studiert worden. Als Hauptbestandteil des Lymphocytenkerns fand Lilienfeld das Nukleohiston, eine durch Magnesiumsulfat nicht aussalzbare, zu den Nukleoalbuminen gehörige Substanz, welche sich aus dem zentrifugierten und filtrierten Wasserextrakt der Lymphocyten direkt mittels verdünnter Essigsäure fällen läßt.

Das Nukleohiston zerfällt in zwei Substanzen, von welchen die eine albumosenartig ist und von Kossel als Histon bezeichnet wird, während die andere ein Paranuklein darstellt und als Leukonuklein von Lilienfeld benannt worden ist. Das letztere hat stark sauren Charakter, während das Histon eine Base ist.

Diese Substanzen sind von Lilienfeld und Posner in bezug auf ihre Farbstoffaffinitäten untersucht worden, und es hat sich dabei das für farbanalytische Studien im allgemeinen sehr interessante Ergebnis herausgestellt, daß das Nuklein den basischen Farbstoff anzieht, sich also wie eine Säure verhält, während das Eiweiß die sauren Körper anzieht und sich demnach wie eine Base verhält. Wir haben hiermit also einen Aufschluß über den Grund der differentiellen Färbung von Kernsubstanz und Protoplasma, wobei zu bemerken ist, daß schon vorher von Ad. Schmidt auf Grund makroskopischer Färbungen verschiedene Farbstoffaffinitäten für Sputa gezeigt wurden, welche sich je nach ihrem Gehalte an Eiweiß, Mucin und Eiter verschieden färben.

Es sei hierbei kurz auf den von Horbaczewski gefundenen Zusammenhang zwischen Leukocyten und Harnsäureausscheidung hingewiesen. Nach Horbaczewski bilden die Harnsäure und Xanthinbasen die Endprodukte nicht des allgemeinen Nahrungseiweißstoffwechsels, sondern des Gewebseiweißzerfalls und stammen z. T. aus dem Zerfall der Leukocyten im Organismus her, so daß sich nach Horbaczewski ein vollständiger Parallelismus zwischen der Leukocytenzahl und der Menge der Harnsäure und Xanthinbasen nachweisen läßt. Diese Auffassung gewinnt noch ein größeres Interesse durch die Beobachtung Weintrauds, daß durch sehr nukleinreiche Nahrung, wie sie Kalbsthymus darbietet, eine beträchtliche Steigerung der Harnsäurebildung und Ausscheidung beim Menschen stattfindet. Man wird also in erster Linie die zu Grunde gehende Kernsubstanz der

Leukocyten als Bildungsmaterial für die genannten Substanzen betrachten dürfen.

Als **Funktionen der Leukocyten** sind anzusehen:

1. Die Bewegungsphänomene an den weißen Blutkörperchen, welche im Ausstrecken und Einziehen von Protoplasmafortsätzen, sog. amöboiden Bewegungen, bestehen, mittels deren dieselben aktive Beweglichkeit besitzen, die zuerst von Wharton Jones im Jahre 1846 beobachtet wurde, und auf dieser aktiven Beweglichkeit beruht der Durchtritt der Zellen durch die Gefäßwände, welcher zuerst von Dutrochet (1824) und Waller (1846) beobachtet, ganz besonders eingehend später von Cohnheim studiert ist. Beim Betrachten des Kreislaufes in den Mesenterialgefäßen eines Frosches sieht man unter dem Mikroskop bei Anwendung von Reizmitteln ein Anhaften der Leukocyten an der inneren Gefäßwand, worauf dieselben Protoplasmafortsätze durch die Gefäßwand hindurchsenden, darauf ihren ganzen Leib hindurchzwängen, bis sie außerhalb der Gefäßwand angelangt sind und sich hier eventuell weiter durch amöboide Bewegungen fortschieben.

Bezüglich der aktiven Lokomotion der einzelnen Leukocytenformen ist bereits erwähnt worden, daß die frühere Anschauung (Max Schultze), wonach nur die mehrkernigen Formen beweglich waren, nicht mehr haltbar ist, sondern daß auch die Lymphocyten beweglich und sogar emigrationsfähig (Schridde) sind.

2. Als Phagocytose bezeichnet Metschnikoff die Fähigkeit der Leukocyten, durch die geschilderten amöboiden Bewegungen und durch Ausstrecken von Pseudopodien Fremdkörper verschiedenster Art in sich aufzunehmen und in irgend ein Organ teils zur Deponierung, teils zur Sekretion fortzuschaffen. Sie sind also bei dieser Tätigkeit nicht allein Rezipienten, sondern auch Transporteure für die Fremdkörper.

Nach Metschnikoff sind es niemals die kleinen Lymphocyten mit wenig Protoplasma, welche Phagocytose ausüben können, er nimmt vielmehr ebenso, wie es oben (S. 146) geschildert wurde, eine Entwicklung der Lymphocyten an und gibt an, „erst, wenn sie älter werden, wenn um ihren chromatinreichen Kern sich eine Protoplasmaschicht bildet, erst dann sind die Lymphocyten in der Lage, Fremdkörper zu verschlingen“. Er nennt diese großen einkernigen Formen, welche teils mit unsern großen Lymphocyten, teils mit den Übergangsformen identisch sind: „Hämomakrophagen“ oder „Lymphomakrophagen“. Die polymorphkernigen Leukocyten, sowohl die neutrophilen, wie die eosinophilen, sind nach Metschnikoff ebenfalls Phagocyten und werden von ihm als „Mikro-

phagen“ zusammengefaßt. Die Makrophagen üben ihre Tätigkeit nicht nur im Blute, sondern auch in den stabilen Organen, z. B. in der Milz, aus.

Die beiden Gruppen der Phagocyten sind nicht nur morphologisch verschieden, sondern zeigen auch physiologische Differenzen, sie besitzen alle nach Metschnikoff „amöboide Bewegungen, welche ihnen entweder völlige Bewegungsfreiheit oder nur das Ausstrecken von Protoplasmafortsätzen gestattet. Diese Bewegungen sind von einer hohen, bei beiden Gruppen oft verschiedenen Sensibilität abhängig. Neben der Bewegungssensibilität besitzen die Phagocyten eine Art von Geschmack oder Chemotaxis, welche ihnen ermöglicht, die chemische Zusammensetzung der Substanzen, mit welchen sie in Berührung kommen, zu erkennen“.

Die phagocytäre Tätigkeit der Leukocyten erstreckt sich, soweit es sich um die Blutleukocyten handelt, beim Menschen wahrscheinlich weniger auf die Beseitigung von eingedrungenen Bakterien, als auf die Aufnahme von Fremdkörperchen, Zerfalls- und Resorptionsprodukten verschiedenster Art, wie es sich z. B. an den schwarzen Melaninkörnern zerfallener Malariaparasiten sehr deutlich demonstrieren läßt, die im Innern der Leukocyten leicht zu erkennen sind.

3. Oxydierende Fähigkeiten sind für die Eiterkörperchen länger bekannt (Portier). Nach Brandenburg bewirken ebenso die Leukocyten des Blutes und Knochenmarkes eine Blaufärbung der Guajaktinktur, und zwar sollte diese Eigenschaft nur den granulierten Zellen, nicht aber den Lymphocyten zukommen, eine Differenz, die für eine funktionelle Trennung der beiden Gruppen (s. S. 150) sprechen sollte.

Nach neueren Untersuchungen von St. Klein bläuen auch die großen Lymphocyten die Guajaktinktur, anscheinend nur nicht die ganz kleinen Formen, so daß also hier keine Verschiedenartigkeit, sondern nur ein quantitatives Fortschreiten der Funktion bei zunehmender Entwicklung vorhanden ist.

Wieweit die neuerdings von Jolles eingehend studierten Katalasen des Blutes auf Wirkungen der Leukocyten beruhen, ist eine Frage, die einstweilen nicht zu beantworten ist.

4. Reduzierende Eigenschaften der Leukocyten sind seit früheren Untersuchungen von Ehrlich bekannt. Am bekanntesten ist diese Fähigkeit gegenüber Farbstoffen, wie Methylenblau, Berlinerblau u. a., welche in den lebenden Leukocyten durch Reduktion farblos werden, beim Absterben an der Luft durch Sauerstoffaufnahme wieder hervortreten.

5. Resorbierende Fähigkeiten gegenüber gelösten chemischen Stoffen verschiedenster Art spielen unzweifelhaft bei der Tätigkeit

der Leukocyten eine hochwichtige Rolle. Nach Metschnikoff sind sie fähig, die Toxine von Bakterien, z. B. von Cholera- und Tetanusbazillen, aufzunehmen, ferner Medikamente in gelöster Form, wie Eisensaccharat (Kobert), salicylsaures Natron (Arnozan und Montel), Bleiacetat (Sabrazès), Sublimat (Stassano), Jod (Stassano und Bourcet), Strychnin und Atropin (Lombard), wie eine neuere Zusammenstellung aus vorzugsweise französischen Quellen von Jacques Charles ergibt.

6. Nach den neueren Untersuchungen von Arnold und seinem Schüler Hesse ist die Tätigkeit der Leukocyten mit der Resorption oder Absorption chemischer Stoffe, sowie mit ihrem Transport nach den verschiedenen Organen nicht erschöpft, sondern diese Autoren nehmen auch **eine assimilierende Tätigkeit** der Zellen gegenüber den aufgenommenen Stoffen an. Nach Arnold verhält sich z. B. das Eisen folgendermaßen: erstens können Eisenkörner als solche aufgenommen und in den Leukocyten erhalten bleiben, oder zur Lösung gelangen und wieder ausgefällt werden. Zweitens kann Eisen gelöst aufgenommen und in den Leukocyten ausgefällt werden, und drittens kann es von den Plasmosomen (Arnolds Strukturelementen des Leukocytenprotoplasma) gebunden und synthetisch in eisenführende Granula umgesetzt werden. Nach Arnold findet sich Fe-Reaktion hauptsächlich an eosinophilen Zellen.

Ebenso kann nach Arnold das Fett zwischen den Strukturelementen der Zellen phagocytotisch aufgenommen oder in Granulis, welche aus Plasmosomenumwandlung entstanden sind, synthetisch aufgebaut sein.

Jacques Charles weist andererseits darauf hin, daß die Leukocyten sehr reich an Nuklein sind, und daß diese Substanz innerhalb der Zellen organische und metallische Verbindungen einzugehen vermag, wie dies in vitro von Schwickerath für verschiedene metallische Stoffe, von Stassano für Alkaloide und Toxine nachgewiesen ist.

Man könnte nach diesen Experimenten annehmen, daß die Nukleinsäure der Leukocytenkerne besondere chemische Funktionen erfüllt, und daß damit auch die Lymphocyten in dem Stadium der Kleinheit, wo das Protoplasma sehr gering entwickelt ist, der Kern dagegen fast die ganze Zelle ausmacht, dank ihrem Reichtum an Nukleinsäure besondere Funktionen ausführen — Kernfunktionen, deren Bestehen schon oben (S. 150) aus gewissen morphologischen Erscheinungen gefolgert wurde.

7. **Von Fermentwirkungen** sind an den Leukocyten folgende mit mehr oder minder großer Sicherheit festgestellt:

a) Das Fibrinferment (Plasmase) ist seit Alex. Schmidt be-

kannt. Es wird beim Zerfall von Leukocyten frei und verbindet sich mit den Fibrinogen, um das Blutgerinnsel zu bilden.

b) Proteolytisches Ferment ist bereits 1891 von Leber bei Untersuchung über die Wirkung aseptischen Eiters gefunden worden. Die Leukocyten des Eiters sind bei Temperaturen von 25° C. im stande, koaguliertes Fibrin zu verdauen, außerdem verflüssigen sie auch die Gelatine.

Erben fand bei gemischtzelliger Leukämie tryptisches, sowie Spuren von peptischem Ferment im Blute, welche im normalen Blute nicht oder doch so fest gebunden sind, daß sie beim Absterben der Zellen nicht frei werden. Erben nimmt an, daß die Fermente wahrscheinlich an die polynukleären Zellen gebunden sind. Sie werden nur bei Leukämie frei, weil hierbei pathologische Zellen zirkulieren, die die Fermente nicht so fest zu binden vermögen.

c) Fettspaltendes Ferment, Lipase,

d) Amylolytisches Ferment, Amylase,

e) Casease,

wiesen Achalme, Tarchetti und Poulain in den Leukocyten des Eiters nach, und zwar sind diese Fermente nach Achalme in den einzelnen Eiterproben in sehr verschiedenem Maße enthalten. Diese Wirkungen sind unabhängig von Bakterien, da sie auch im aseptischen Eiter vorhanden sind.

Ob die Leukocyten selbst die Fermente produzieren oder sie nur transportieren, ist nach Achalme noch zu entscheiden. Niemals fand dieser Autor im Eiter Inulase, Emulsine und Lactase.

8. **Bei der Eiweißres orption** spielen die Leukocyten eine wichtige Rolle, wie sich aus den Beobachtungen bei der Verdauungsleukocytose (s. u.) ergibt.

Bekannt ist, daß die Leukocyten durch die Nahrungsaufnahme in erhöhtem Maße in Anspruch genommen werden, und es ist von großem Interesse, zu sehen, wie diese ihre Tätigkeit hierbei gedeutet wird. Um aus dieser viel diskutierten Frage nur die beiden wichtigsten Ansichten hervorzuheben, so erwähne ich, daß vor einer Reihe von Jahren Hofmeister und Pohl, gestützt auf histologische Untersuchungen der verdauenden Darmschleimhaut, die Auffassung vertraten, daß sich die Leukocyten während der Verdauung mit den Eiweißstoffen der Nahrung belüden und dieselben an die Gewebe ablieferten. Im Gegensatz hierzu leugnen andere Autoren, wie Burian und Schur, diese Tätigkeit und nehmen an, daß bei der Verdauung durch die Leukocytose nur ein Schutz gegen giftige Abkömmlinge der Eiweißumwandlung, z. B. Albumosen, bewirkt wird. Bei genauer Überlegung sieht man aber, daß diese letztere Auffassung gar keinen

wirklichen Gegensatz zu der ersteren bildet, sondern höchstens die quantitativen Verhältnisse betrifft, denn wenn die Leukocyten gewisse Produkte der Eiweißverdauung, wie Albumosen, unschädlich machen sollen, so mißt man ihnen damit implicite ebenfalls eine Rolle bei der Eiweißresorption, und zwar eine sehr wichtige, bei, indem die Zellen hiernach befähigt sein müssen, Spaltungsprodukte des Eiweißes zu resorbieren und entweder weiter abzubauen oder in Eiweiß zurückzuverwandeln, da sonst der Zweck der Resorption dieser Gifte unverständlich wäre. Man mag also diese Frage von diesem oder jenem Standpunkt beantworten, immer ergibt sich, daß die Leukocytose während der Verdauung auf eine Eiweiß resorbierende, assimilierende und transportierende Tätigkeit hindeutet.

9. Glykogen ist in den Leukocyten schon vor Jahren von Ehrlich und Gabritschewski nachgewiesen worden. Die Reaktionen mit Jod sind auf S. 64 beschrieben.

Neuere Untersuchungen von Hofbauer, Livierato, Kaminer, Tarchetti, Goldberger und Weiß, Katsurada, Sorochowitsch, besonders aber von Reich und A. Hirschberg ergeben folgendes:

Das Glykogen kommt extracellulär im gesunden Blute vor und ist mit den drei oben beschriebenen Methoden nachweisbar. Es besteht nach Hirschberg zum Teil aus Körnchen, welche aus den Leukocyten ausgetreten oder bei deren Zerfall frei geworden sind, zum Teil liegt es in den Blutplättchen.

In den Leukocyten ist das Glykogen niemals in den Kernen enthalten; nach Kaminer färbt sich das Protoplasma im ersten Stadium diffus bräunlich, im zweiten sieht man einzelne rotbraune Körner in der Peripherie, im dritten Stadium ist das Protoplasma in eine grobkörnige, intensiv braunrote Masse verwandelt. Nach Reich zeigt die Ehrlichsche Jodgummilösung häufig einen diffusen braunrötlichen Farbton, die Zollikoferschen Joddampfpräparate in den ersten zehn bis fünfzehn Minuten stets eine distinkte Körnelung.

Die neutrophilen Zellen zeigen die Reaktion am häufigsten, weniger häufig die Lymphocyten, ausnahmsweise die Übergangsformen und Eosinophilen (Zollikofer). Die Leukocyten im Knochenmarke und in der Milz zeigen die Reaktion nach Hirschberg ebenso.

Das Auftreten von Glykogen im Blute wurde anfänglich von Ehrlich und Gabritschewski mit glykosurischen Prozessen in ätiologische Beziehung gebracht, doch ist diese Ansicht aufzugeben, da Kaminer weder durch experimentelle Verarmung der Leber an Glykogen, noch durch alimentäre Glykosurie positive Reaktion erhielt. Wichtiger scheinen die Beziehungen dieser Reaktion zu Entzündungen und Eiterungen zu sein, zumal die Eiterzellen meist in

viel stärkerem Grade die Glykogenreaktion zeigen, als die Blutleukocyten. Von Gabritschewski und Livierato wurde angenommen, daß peptonisierbare Produkte in Eiterherden von Leukocyten aufgenommen und in Glykogen umgewandelt würden, und Kaminer wies nach, daß bei Kaninchen die Toxine der meisten Bakterien (Streptokokken, Staphylokokken, Pyocyaneus, Diphtherie, Milzbrand u. a.) Glykogenreaktion der Leukocyten erzeugen, ein Ergebnis, das von Sorochowitsch und Wolff im allgemeinen bestätigt wurde.

Aber auch bakterienfreie Eiterungen bei Injektionen von Terpentinöl (Czerny), Argentum nitr., Senföl, Krotonöl (Kaminer) ergaben positive Resultate.

Der Zusammenhang dieser Reaktion mit längeren Atmungsstörungen (Czerny, Goldberger und Weiß), sowie mit schweren anämischen Zuständen (Czerny) ist nach neueren kritischen Untersuchungen von Reich nicht als erwiesen anzusehen.

Daß es sich bei dieser Reaktion tatsächlich um Glykogen und nicht, wie Czerny annahm, um eine amyloidartige Substanz handelt, wird von den meisten neueren Autoren für sicher gehalten. Nach Best ist das Glykogen glykosidartig in den Zellen an Eiweißkörper gebunden, und nach Reich erklärt sich hieraus die geringere Löslichkeit in Wasser, welche z. B. Zollikofer gegen die Glykogennatur der jodophilen Substanz geltend gemacht hat.

Reich resümiert auf Grund seiner eigenen und zahlreicher, in der Literatur deponierter Untersuchungen dahin, daß die jodophile Substanz weder chemisch noch polarimetrisch von der Glykogensubstanz der Leber zu unterscheiden ist, und daß auch morphologisch die Glykogenkörner aus beiden Organen gleich sind.

Die klinische Bedeutung der Jodophilie bei entzündlichen Leukocytosen wird bei Besprechung der septischen Erkrankungen gewürdigt werden.

10. Die Tätigkeit der Leukocyten außerhalb der Blutgefäße ist eine sehr vielseitige, sie beladen sich mit Zerfallsprodukten der Körperzellen, besonders auch der roten Blutkörperchen, z. B. in der Milz oder in entzündlichen Herden oder bei Hämorrhagien in den Geweben, bei fettigem Zerfall von Gewebsteilen usw. Interessant ist die Angabe von Posner und Rapaport, welche bei Prostatitis im Prostatasekret beobachteten, daß die Leukocyten das durch Abflußhindernis gestaute Lecithin aufnehmen und weitertransportieren.

Es scheint, daß somit die Leukocyten fähig sind, die allerverschiedensten Bestandteile der Körpersubstanzen in sich aufzunehmen. Wie weit sie diesen Substanzen gegenüber nur als Transporteure dienen und

wie weit sie fähig sind, dieselben intracellulär zu verändern und zu assimilieren, ist erst für wenig Substanzen, wie Eisen und Fett, bekannt, im übrigen liegt hier noch ein weites Gebiet für zukünftige Forschungen brach.

Metschnikoff spricht den Makrophagen verdauende Eigenschaften zu und bezieht diese auf Fermentwirkungen, welche er als „Makrocytase“ bezeichnet.

11. Die antitoxischen Sekretionen der Leukocyten sind nach Ansicht mancher Autoren die wichtigsten oder wohl gar einzigen Funktionen der Leukocyten. Speziell ist es eine Konsequenz der Ehrlichschen Lehre, daß die Granula der mehrkernigen Leukocyten spezifische Sekretionsprodukte sind, bestimmt zur Neutralisierung der giftigen Stoffwechselprodukte der Bakterien.

Diese Sekretionen werden von Buchner, Bordet, Ehrlich, Morgenroth und Metschnikoff für Fermente gehalten, welche vielleicht von den lebenden Leukocyten in das Plasma secerniert oder wahrscheinlicher durch den Zerfall der Leukocyten im Plasma frei werden.

Aus den vorhergehenden Darlegungen geht hervor, daß, so wichtig auch diese secernierende Rolle der granulierten Zellen ist, sie doch keinesfalls die einzige Funktion dieser Zellen darstellt.

12. Die plastische Tätigkeit der Leukocyten, welche beim Aufbau der Gewebe nach Läsionen in Frage kommt, kann hier nicht näher erörtert werden, sie gehört in das Gebiet der speziellen pathologischen Histologie.

Eine eigenartige Lehre von der Bedeutung der Leukocyten hat in letzter Zeit Arneth aufgestellt und an einem großen Untersuchungsmaterial mit bewundernswertem Fleiße in zahlreichen Schriften systematisch ausgebaut.

Die Grundzüge dieser Lehre sind folgende: Für Arneth kommen bei der Bewertung eines Leukocytenbefundes außer der Gesamtzahl nur die neutrophilen Zellen in Betracht, und diese werden nur mit Triacidlösung gefärbt, da der Autor die merkwürdige Ansicht hat, daß diese Zellen nur mit Triacid sicher zu erkennen sind. Er macht nun den bisherigen Beobachtern zum Vorwurf, daß sie die feineren Details an diesen Zellen nicht berücksichtigt haben, und zeigt, daß im normalen Blutbilde eine Hauptquote solcher Neutrophilen vorhanden ist, deren Kern mehrere, 2—3—4, Kernteile, d. h. polymorphe Konfiguration des Kernstabes zeigt, während ein kleiner Teil nur einen Kern und ebenfalls nur ein kleiner Teil fünf Kernteile aufweist.

In seiner ersten Arbeit scheidet ferner Arneth die Zellen nach ihrer Größe und gibt ausführliche Sebemata zum Einzeichnen der einzelnen Zellklassen nach ihrer Größe, ferner beschreibt er Chromatinkörner in den Zellkernen, welche bei den vielfach geteilten Kernen häufig, bei den einfachen seltener vorkommen sollen.

Diese beiden letzten Punkte hat Arneth inzwischen auf eine unter meiner Leitung von Hiller publizierte Nachprüfung hin selbst fallen lassen, nachdem

Hiller darauf hingewiesen hatte, daß die Größenverhältnisse der Leukocyten in unkontrollierbarer Weise von der Art der Präparation des Bluttropfens abhängen. Wenn Arneth daraufhin erklärt, daß diese Tatsache jedem Anfänger bekannt sei, und daß er selbst nirgends ein Gewicht darauf gelegt habe, so bleibt es unverständlich, weshalb er in seiner Erstlingsarbeit über diese Frage so ausführliche Schemata für die Größenverhältnisse angibt, die doch wohl zur Nachzeichnung für andere bestimmt sind. Den zweiten Einwand von Hiller, daß die angeblichen Chromatinkörner in den Zellkernen Farbstoffniederschläge sind, wie man sie sehr leicht bei Triacidfärbungen bekommt, beseitigt Arneth sehr einfach durch die Autorität von Stöhr, welcher die Körnchen nicht für Farbstoffniederschläge hält, allerdings auch nicht angibt, was sie sonst sind. Dagegen kann ich auf Grund eigener vieljähriger Erfahrungen mit Triacid nur aufs bestimmteste versichern, daß derartige Körnchen in den Kernen nie bei gutem Triacid, dagegen stets bei längerer Benutzung derselben Flasche auftreten und meist nach Filtration verschwinden, mithin absolut sichere Niederschläge sind (vgl. Taf. II).

Arneth selbst läßt auch diesen Punkt als unerheblich fallen und sieht als Kernpunkt seiner Lehre die Veränderungen der neutrophilen Zellen in dem Sinne an, daß durch krankhafte Bedingungen verschiedenster Art die vielkernigen Formen verschwinden, d. h. zu Grunde gehen, und die Formen mit einfacher Figuration des Kernstabes, die den Myelocyten nahe stehen, prävalieren. Für Arneth ist kein Zweifel vorhanden, daß alle Neutrophilen ausschließlich aus dem Knochenmarke stammen, daß das Knochenmark eine eminente reparatorische Tätigkeit bei allen Prozessen besitzt, die zu vermehrtem Untergange der Neutrophilen führen. Nach Ansicht von Arneth sind krankhafte Zustände im Blute vorhanden, wenn die vielkernigen Neutrophilen schwinden und nicht alsbald wieder ersetzt werden, er spricht dann von einem „schlechten neutrophilen Blutbilde“ und baut auf dieser Anschauung ein ganz eigenartiges System der Blutbilder auf mit Folgerungen in bezug auf Diagnose, Prognose und sogar Therapie, die in den Originalarbeiten nachgelesen werden müssen.

Bei der großen Sorgfalt und Vielseitigkeit seiner Untersuchungen bleiben die positiven Befunde Arneths unzweifelhaft von Bedeutung, die Schlußfolgerungen sind aber derartig weitgehende, daß ich hier gewisse Hauptbedenken gegen dieselben aussprechen muß:

1. Die ausschließliche Färbung mit Triacid und die völlige Vernachlässigung der einkernigen Leukocyten haben Arneth zu der Idee geführt, daß die letzteren niemals in Neutrophile übergehen können (vgl. S. 148). Fällt diese seine Annahme, so fällt auch die Hypothese von der ausschließlichen Funktion des Knochenmarkes bei Ersatz der Neutrophilen.
2. Vernachlässigt Arneth vollständig die Tatsache, daß die Kernfiguration nicht ausschließlich Reifungsphänomen, sondern gerade bei den jugendlichen Formen ebensogut Bewegungsphänomen sein kann (cf. Hiller).
3. Die Annahme, daß z. B. bei Infektionen alle vielkernigen Formen wirklich zu Grunde gehen, müßte erst bewiesen werden, vielleicht durch Ü-Bestimmungen im Urin.
4. Nirgends findet sich bei Arneth eine wirklich klare Definition der Funktion der Leukocyten, außer bei Infektionskrankheiten, wo ihre Funktion leicht erklärlich ist. Unklar ist auch, wie bei so schwerer Kachexie wie beim Carcinom eine Verschlechterung des Blutbildes fehlen kann.
5. Trifft die Annahme durchaus nicht zu, daß das neutrophile Blutbild der Schwere des Krankheitsprozesses entspricht. In eingehenden

Untersuchungen kommen Flesch und Schoßberger zu dem Resultate, daß das schlechte neutrophile Blutbild im Sinne von Arneth bei schwersten Infektionen fehlen, bei leichteren vorhanden sein kann. Auch diese Autoren weisen die Hypothesen Arneths in bezug auf die klinische Bedeutung des neutrophilen Blutbildes vollständig zurück.

6. Völlig gegenstandslos werden alle diese, an die Figuration des Kernstabes geknüpften Schlußfolgerungen, wenn wir sehen, daß in vivo (Taf. III) der typische U-förmige Leukocytenkern der reifen neutrophilen Zelle die so hoch eingeschätzten Abschnürungsfiguren keineswegs immer zeigt, woraus hervorgeht, daß wir es hierbei zum Teil mit irgendwie bei der Fixation entstandenen Kunstprodukten zu tun haben.

Ganz entgegengesetzt zu den sonstigen Anschauungen über die Bedeutung und Funktion der Leukocyten ist die Lehre von Haedicke, welcher diese Zellen als **Parasiten der Wirbeltiere** anspricht. Der Autor kommt zu dieser, nur theoretisch und nicht durch eigene biologische Untersuchungen gestützten Annahme infolge der nicht zu leugnenden großen Meinungsdifferenzen der einzelnen Autoren über die Histiogenese der Leukocyten, die er radikal dadurch beseitigt, daß er die Leukocyten für Blutparasiten (Amöben) erklärt, die von Generation zu Generation vererbt sind und anstatt nützlicher Eigenschaften eine schädliche Rolle als Verschlepper von Infektionskeimen in die Organe spielen. Die Einzelheiten dieser eigenartigen Lehre müssen im Original studiert werden.

Schlußbemerkungen.

Diese kurze Zusammenstellung über die bisher bekannten Funktionen der Leukocyten zeigt, wie unendlich mannigfach die Rolle dieser unablässig wandernden und ununterbrochen neu ins Blut eingeführten Zellen ist. Nicht bloß als Schutzorgane gegen eingedrungene parasitäre und giftige Schädlichkeiten, nicht bloß als „Grands Balayeurs" gegenüber Fremdkörpern und Zerfallsprodukten verschiedenster Art sind die Leukocyten des Blutes anzusehen, sondern es ist mit hoher Wahrscheinlichkeit anzunehmen, daß sie auch bei der Ernährung der Gewebe durch Zufuhr von Eiweiß, Glykogen, Fett, Lecithin und anorganischen Stoffen, wie besonders Eisen, eine hochwichtige physiologische Funktion ausüben. Ob sie hierbei lediglich als Transportorgane tätig sind, ob sie die aufgenommenen Stoffe chemisch verändern und z. B. giftige Albumosen in Eiweiß umwandeln, ob schließlich diese plastische Tätigkeit innerhalb des Blutes eine quantitativ bedeutende ist, sind Fragen, welche erst in Zukunft beantwortet werden können.

Diese erweiterte Auffassung von der Rolle der Leukocyten bedingt erstens eine Revision unserer Anschauungen über die Bedeutung der quantitativen Änderungen der Leukocytenzahl, wie wir im nächsten Kapitel bei den leukocytotischen Zuständen sehen werden.

Zweitens aber ergibt sich hieraus eine Bestätigung unserer oben entwickelten Ansichten über die Bedeutung der morphologischen Er-

scheinungsformen der Leukocyten insofern, als es undenkbar erscheinen muß, daß für jede einzelne der so zahlreichen Funktionen eine bestimmte Leukocytenform im Blute zirkuliert. Es ist vielmehr mit voller Sicherheit anzunehmen, daß derselbe Leukocyt im Stadium der Lymphocytenform anderen Funktionen dient, als im Stadium der Übergangsform oder der granulierten mehrkernigen Typen. Es ist hiernach ohne weiteres verständlich, daß nur ein gewisser Bruchteil der einkernigen Formen zu weiterer Entwicklung gelangt, weil diese Entwicklung lediglich von der Bedürfnisfrage abhängt, und in welcher Weise dieses Bedürfnis zu denken ist, werden wir im nächsten Kapitel bei Besprechung der Verdauungsleukocytose sehen, wo der Einfluß der zur Resorption gelangenden Nahrung auf die Formation der Leukocyten ein interessantes Beispiel für diese Verhältnisse bietet.

Ferner ist hiernach auch verständlich, daß innerhalb der einzelnen, anscheinend gleichartigen Leukocytengruppen, z. B. der Neutrophilen, soviel Übergänge in der Form, der Anordnung, der Dichtigkeit und chemischen Reaktion der Granula, sowie auch verschieden färbbare und das ultraviolette Licht verschieden durchlassende Granula in ein und derselben Zelle vorhanden sind, da ganz sicher diese morphologischen und chemischen Differenzen nur der Ausdruck der äußerst verschiedenartigen Funktion dieser großen Leukocytengruppe ist.

Es stehen somit die physiologisch-klinischen Untersuchungen über die Funktion der Leukocyten in voller Übereinstimmung mit dem oben geschilderten Verhalten ihrer morphologischen Entwicklung.

X. Kapitel.

Die Leukocytose.

Man versteht unter Leukocytose eine Vermehrung der im Blute unter physiologischen Verhältnissen vorkommenden, farblosen Zellformen, welche einen transitorischen Charakter hat und keine selbständige Krankheitsform darstellt. Die Leukocytose ist vielmehr lediglich eine symptomatische Erscheinung, welche zum Teil auf physiologischen Prozessen beruht, zum Teil als Begleiterscheinung zahlreicher pathologischer Vorgänge auftreten kann. So häufig sich dieses Symptom im Blute zeigt und so zahlreiche Studien über dasselbe veröffentlicht sind, so wenig Sicherheit besteht noch bis heute in der Deutung dieses Phänomens im Blute, und es ist daher geboten, um Wiederholungen bei den einzelnen Kapiteln zu vermeiden, hier eine zusammenfassende Übersicht über die einigermaßen gesicherten Tatsachen auf diesem Gebiete zu geben.

Die Diagnose einer Leukocytose wird durch die absolute Vermehrung der Leukocyten bedingt und nicht etwa durch ihre Verhältniszahl gegenüber den roten Blutkörperchen. Man wird also von Leukocytose sprechen, wenn die Zahl der farblosen Zellen mehr als 10000 im Kubikmillimeter beträgt.

Diese Zahl bildet indes lediglich eine Begrenzung des Begriffes Leukocytose nach unten, viel schwieriger und auch wichtiger ist es, die Grenze nach oben zu ziehen, d. h. zu bestimmen, wo die bloße symptomatische Leukocytenvermehrung aufhört und die schwere selbständige Krankheit, die Leukämie, anfängt. Es sei gleich hier bemerkt, daß es eine derartige obere Grenze für die einfache Leukocytose der Zahl nach nicht gibt, daß nicht etwa bei 1000000 Leukocyten im Kubikmillimeter die Leukocytose aufhört und die Leukämie beginnt, sondern daß diese Grenze lediglich durch morphologische Veränderungen der Leukocyten gezogen wird.

Den Begriff „Leukocytose“ durch „Hyperleukocytose“ zu ersetzen und unter „Leukocytose“ die physiologische Breite der Leuko-

cytenzahl zu begreifen, halte ich nicht für richtig, da der Begriff „Leukocytose“ ausdrücklich von Virchow für die Zustände von Leukocytenvermehrung geschaffen ist, und es nicht ratsam ist, alt eingebürgerte wissenschaftliche Definitionen kurzerhand zu beseitigen.

Dagegen bezeichnet man zutreffend als „Hypoleukocytosen“ die Zahlenwerte der Leukocyten, welche unterhalb der normalen Grenze von 5000 liegen.

Das Studium der Leukocytose hat gerade in den letzten Jahren großes Interesse erregt wegen der praktischen Folgerungen, welche man aus ihrem Vorhandensein oder Fehlen bei gewissen Krankheiten in bezug auf die Diagnose und auch Therapie gezogen hat. Nachdem wir im vorigen Kapitel die vielseitige Tätigkeit der Leukocyten kennen gelernt haben, ist es ohne weiteres klar, daß Vermehrungen dieser wichtigen Elemente des Körpers eine hohe Bedeutung haben müssen, nur drängt sich alsbald auch die selbstverständliche Folgerung auf, daß Leukocytosen außerordentlich verschieden bewertet werden müssen, sowohl in bezug auf ihre Entstehung, wie auf ihre Bedeutung für den Organismus im Einzelfalle. Es erscheint von vornherein sehr bedenklich, bei so vielseitig tätigen Organismen jede Vermehrung ihrer Zahl auf eine einseitige Steigerung ihrer Funktion als Schutzorgan zu beziehen, wie dies neuerdings von vielen Seiten geschieht, man muß vielmehr annehmen, daß Zunahmen der Leukocyten ebenso vielfach verschiedene Bedeutungen haben können, wie ihre Funktionen bei physiologischen Durchschnittszahlen verschieden sind.

Nachweis der Leukocytose. Scheinbare Leukocytose.

Der Nachweis einer wirklichen Leukocytenvermehrung ist nicht so einfach mechanisch zu führen, wie dies von den Autoren a priori angenommen wird, welche die Leukocytologie lediglich vom praktisch-diagnostischen Standpunkte aus betreiben. Folgende Punkte sind hierbei zu berücksichtigen:

Erstens sind weder die Mischpipette noch die Zählkammer als wirklich exakte physikalische Meßapparate anzusehen, sie sind in der Kapazität ihrer abgemessenen Innenräume abhängig von der Außentemperatur und dem Luftdruck, welche für gewöhnlich gänzlich vernachlässigt werden. Es kommt hinzu die individuelle Geschicklichkeit des Untersuchers, welche bei den geringsten Fehlern im Ansaugen des Blutes und der Mischflüssigkeit über die markierten Punkte hinaus, außerordentliche Fehler in den Zahlen bedingt.

Zweitens ist schon von Alex. Schmidt und von Cohnheim darauf hingewiesen worden, daß bei jedem Blutaustritte aus dem Ge-

fäße alsbald eine gewisse Zahl von Leukocyten zu Grunde geht, mithin der Zählung entgeht, und dieser Fehler wird unzweifelhaft gesteigert, wenn das Blut zur Leukocytenzählung in Essigsäurelösungen verdünnt wird, welche die roten Zellen auflösen, und in der Mischpipette mit dem Glaskügelchen kräftig geschüttelt wird. Ob und wie viele Leukocyten hierbei ebenfalls aufgelöst werden, entzieht sich im Einzelfalle der Beurteilung, vermutlich werden besonders die jugendlichen, einkernigen Formen hierbei in erster Linie geschädigt.

Drittens und am wichtigsten ist die Frage, ob die gefundenen Leukocytenvermehrungen im gegebenen Falle, auch bei Vermeidung der erstgenannten beiden Fehlerquellen, als wirkliche Leukocytosen, d. h. absolute Vermehrungen der Leukocyten in der Zirkulation aufzufassen sind.

Es ist oben bei Besprechung der thermischen Einwirkungen auf das Blut (S. 86) bereits erwähnt worden, daß von mehreren Autoren bei kurzen Kälteeinwirkungen, aber auch bei Wärmewirkungen auf den Gesamtkörper Vermehrungen der Leukocyten im Kapillarblute nachzuweisen sind. Ähnliches wird von Joh. Müller nach kurzen körperlichen Anstrengungen, von Goldscheider und Jacob nach kurzen gewaltsamen Eingriffen bei Tieren, z. B. brüsker Fesselung, Nackenschlägen, berichtet. Ferner ist zu berücksichtigen, daß die Leukocyten in den verschiedenen Hautgebieten verschieden zahlreich sind, und Joh. Müller macht darauf aufmerksam, daß schon ein Hoch- oder Tiefhalten der Hände, höhere oder niedere Temperatur der Haut die Zahl der roten und weißen Blutzellen verändert.

Diese momentan auftretenden und nach kurzer Frist verschwindenden Leukocytenvermehrungen sind sicher nicht als absolute Vermehrungen anzusehen, sondern durch die Annahme zu erklären, welche bereits vor Jahren von Rieder, allerdings irrtümlich generaliter für alle Leukocytosen vertreten wurde, und dahin ging, daß hierbei nur eine unbedeutende Vermehrung der Gesamtzahl der Leukocyten eintrete, daß aber eine abnorme Verteilung in den Gefäßen zugunsten der Peripherie stattfinde, welche das Bild der Leukocytenvermehrung hervorrufe. Auch G. Schulz nahm abnorme Verteilung in den Gefäßprovinzen unter stärkerer Füllung der peripherischen Gefäße mit Leukocyten als eigentliches Wesen der Leukocytose an.

Tatsächlich hat neuerdings Becker (1) bei vergleichenden Blutzählungen im venösen und kapillaren Gebiete gefunden, daß die nach Kälteeinwirkung auftretende Leukocytose nur auf einer Anhäufung der Leukocyten im kapillaren Gebiete durch Randschichtenbildung infolge der Kälteeinwirkung beruht.

Diese schnell vorübergehenden Leukocytosen sind also nur **scheinbare Leukocytosen,** d. h. nicht auf wirklicher Leukocytenvermehrung beruhende, und es dürfte heute wohl nicht mehr angängig sein, sie zur allgemeinen Erklärung des Leukocytosephänomens heranzuziehen.

Dagegen ist es von größter Wichtigkeit, diese transitorischen Anhäufungen von Leukocyten in den kapillaren Gebieten zu kennen und zu berücksichtigen, wenn man weitgehende praktische Konsequenzen aus einer Leukocytenzählung ziehen will.

Zu diesen Schwierigkeiten kommt noch die folgende, auf den gleich zu besprechenden Erfahrungen bei der Verdauungsleukocytose beruhende, daß nämlich durch die Nahrungsaufnahme, besonders durch die Zusammensetzung der Nahrungs- und Genußmittel, ferner durch Medikamente wirkliche Leukocytosen hervorgerufen werden, welche mit der Grundkrankheit gar nichts zu tun haben, und nur hierdurch ist es zu erklären, daß klinische Leukocytenuntersuchungen bei gleichen Krankheiten in den verschiedenen Krankenanstalten oft auffällige Differenzen ergeben. Es sind eben in den verschiedenen Anstalten die Grundbedingungen durch die verschiedenartige Diät und Medikation oft grundverschieden voneinander, und hierdurch erklären sich bei voller Exaktheit des einzelnen Untersuchers die auffälligen Differenzen der Resultate.

Will man Leukocytenzählungen zu wissenschaftlich und praktisch verwertbaren Zwecken anstellen, so müssen meines Erachtens folgende Bedingungen erfüllt werden:

1. Die Fehlerquellen der Zählapparate sind am besten durch mehrmaliges Füllen sowohl der Mischpipette wie der Zählkammer, ev. durch Mischen mit verschiedenen Mischungsflüssigkeiten (einmal mit 0,9 % NaCl, zweitens mit Essigsäurelösung) zu kontrollieren.

Ferner halte ich es für notwendig, stets an einem frischen Blutstropfen im nativen Präparate zu kontrollieren, ob sich hier gleichsinnige Veränderungen wie in den Zählapparaten nachweisen lassen.

2. Die Kranken müssen sich bei der Untersuchung in völliger Ruhe befinden, fieberhafte Temperatursteigerungen ebenso wie subnormale Temperaturen lassen von vornherein das Resultat fraglich erscheinen. Es würde sich empfehlen, in diesen Fällen eine Kontrollzählung am Venenblute vorzunehmen. In vielen Fällen würden bei der Venaepunctio gleich einige Tropfen Blut mit zu bakteriologischen Zwecken zu benutzen sein.

3. Die Nahrung der zu Untersuchenden ist zu berücksichtigen. Es empfiehlt sich, die Zählungen bei möglichst blander Diät, Milch und Schleimsuppen usw., vorzunehmen. Medikamente sind am besten kurz vor der Zählung zu meiden.

Erst bei genauer Berücksichtigung dieser Faktoren wird sich in Zukunft ein wirklich zuverlässiger Einblick in die komplizierten Verhältnisse der Leukocytose gewinnen lassen.

Ätiologie der Leukocytose.

Es hat sich bei Tierversuchen gezeigt, daß eine ungemein große Anzahl verschiedenartiger Stoffe bei direkter oder indirekter Einverleibung in die Säftemasse Leukocytose hervorzurufen vermag, und zwar ist dies am längsten für gewisse Arzneistoffe bekannt. Schon im Jahre 1856 wies E. Hirt nach, daß gewisse tonisierende Mittel, wie Tinct. myrrhae, Tinct. chinae, Tinct. amara u. a. eine Vermehrung der Leukocyten hervorrufen, und von H. Meyer, einem Schüler von Binz, wurde dieselbe Wirkung bei Einnahme mancher ätherischer Öle bestätigt. Nach Pohl bewirken die intensiveren Riechstoffe der Früchte und Gewürze in kurzer Zeit Leukocytose, während z. B. Alkohol und Alkalisalze gar nicht, Bismutum subnitricum, Eisenoxyd unsicher, anorganische Verbindungen im allgemeinen gar nicht, Coffein und Chinin ebensowenig wirken. Nach Pohl befördern die obigen Mittel die Zellneubildung während des Aktes der Verdauung im Darme und bringen disponibles Nährmaterial aus Reservestoffbehältern in den Kreislauf, eine Ansicht, welche allerdings bisher von anderer Seite nicht bestätigt ist.

Von Buchner und Römer, sowie von v. Limbeck wurden zuerst Bakterienproteine als Erreger von Leukocytose ermittelt. Löwit beobachtete Leukocytose nach Injektion verschiedenartigster Stoffe, wie Harnsäure, Harnstoff, Nuklein und Bakterienproteine. Rieder fand beim Einführen von Blutgiften, wie Pyrodin und Natrium chloricum, Leukocytose, desgleichen bei Injektionen von Bakterienkulturen und im höheren Grade von Bakterienproteinen, weniger bei Anwendung von Pflanzenproteinen. Gerade mit Bakterienkulturen, und zwar sowohl solchen, welche lebende Bakterien enthielten, als auch mit abgetöteten, in denen nur die Toxine der Bakterien zur Wirkung gelangten, sind im Laufe der letzten Jahre so zahlreiche Versuche in bezug auf Leukocytoseproduktion angestellt worden, daß es unmöglich ist, hier alle einzeln aufzuführen.

Es scheint nach all diesen Versuchen die Leukocytose erregende Wirkung fast sämtlichen Bakterien, resp. deren Stoffwechselprodukten eigen zu sein, und nur wenige, z. B. die Toxine des Typhus, scheinen eine Ausnahme hiervon zu machen.

Horbaczewski konstatierte, daß die Leukocytose in einem bestimmten Verhältnis zur Ausscheidung von Harnsäure und Xanthin-

basen stehe, daß bei Vermehrung der Zahl der Leukocyten Vermehrung der Harnsäureausscheidung und umgekehrt Verminderung bei Herabsetzung der Leukocytenzahlen bestehe. Horbaczewski fand ferner, daß Chinin und Atropin Herabsetzung der Leukocytenzahl und der Harnsäureausscheidung, Pilocarpin, Antipyrin und Antifebrin dagegen Vermehrung hervorriefen. Nach Horbaczewski bewirken relativ kleine Mengen von Nuklein Leukocytose, infolgedessen immer Leukocytose entstehen soll, wenn nukleinhaltiges Gewebe zerfällt und Nuklein frei wird. Goldscheider und Jacob beobachteten Leukocytose nach Injektion verschiedener Organextrakte, Richter und Spiro bei Injektion von Zimmetsäure in die Venen. Löwy und Richter nach Injektion von Sperminum (Pöhl).

Die Entstehung der Leukocytose.

Über die Herkunft der vermehrten Zellen bei der Leukocytose bestehen die größten Meinungsdifferenzen unter den Autoren. Die ältere Anschauung von Virchow, daß es sich hierbei um **Reizungen der Lymphdrüsen** handele, welche mit einem Zustande der Schwellung und vermehrtem Übertritt von Lymphocyten in die Zirkulation einhergehen, wird von Rieder als unhaltbar bezeichnet, indem er sich auf die unter Ehrlichs Leitung ausgeführten Blutkörperchenzählungen von Einhorn beruft, welcher gerade bei solchen Prozessen, die wie die Pneumonie nach Virchow mit starker Drüsenreizung einhergehen sollen, nur 5—7 % Lymphocyten im Blute fand.

In neuester Zeit ist, wie schon oben erwähnt, von Ehrlich eine aktive Beteiligung der Lymphdrüsen vollständig negiert worden, die Lymphocyten sind vielmehr in einen direkten Gegensatz zu den mehrkernigen Leukocyten nicht nur ihrer Entstehung nach, sondern vorzugsweise wegen ihrer Unfähigkeit, aktiv auf Reizungen hin in die Blutbahn auszuwandern, gebracht worden.

Demgegenüber hält Benda eine aktive Auswanderung von Lymphocyten aus den lymphatischen Apparaten für erwiesen, und A. Wolff hat neuerdings eine Reihe von Beobachtungen von Senator, Baumgarten, Pappenheim und eigener Erfahrung zusammen gestellt, die dafür sprechen, daß es tatsächlich eine aktive Lymphocytose gibt, die sich besonders in den entzündlichen Produkten bei Nephritis und Pleuritis durch Anwesenheit ausgesprochener Lymphocyten dokumentiert.

Auch die neueren Beobachtungen im Blute selbst sprechen dafür, daß die alte Lehre Virchows von der Leukocytose infolge von Lymphdrüsenreizung tatsächlich zu Recht besteht, wie die

Beobachtungen beim Typhus abdominalis ergeben, der beim Fehlen einer neutrophilen Leukocytose eine mit der Schwellung der Darmfollikel und Mesenterialdrüsen progressiv sich steigernde Lymphocytose entwickelt.

Ferner macht Becker darauf aufmerksam, daß relative Lymphocytosen bei den verschiedensten Krankheiten, die mit Drüsenschwellungen einhergehen, zu beobachten sind, so bei Masern, sekundärer Lues, bei vielen symptomatischen Drüsenschwellungen im Kindesalter usw., Angaben, die ich aus eigener Erfahrung bestätigen kann. Berücksichtigt man hierzu, daß an einer Lokomotion der Lymphocyten nach den neueren Untersuchungen (vgl. S. 150) nicht zu zweifeln ist, so haben wir in der Reizung des lymphatischen Apparates eine der mannigfaltigen Entstehungsarten der Leukocytose zu sehen.

Den größten Einfluß auf die Lehre von der Leukocytose hat die Entdeckung **der chemotaktischen Eigenschaften** gewisser chemischer Stoffe auf die niedersten Organismen in Verbindung mit der Cohnheimschen Lehre von der Emigration der Leukocyten gehabt.

Seit der Entdeckung Pfeffers, daß verschiedene niedere pflanzliche Organismen, Schwärmsporen von Farnen usw. sich in flüssigen Medien nach Orten begeben und dort ansammeln, wo anlockende chemische Stoffe vorhanden sind (Chemotaxis), hat man nach dem Vorgange von Leber, Massart und Bordet, sowie Gabritschewski (1) chemotaktische Beeinflussung der Leukocyten angenommen. Bei subkutaner Einführung verschiedener differenter Lösungen, die in Glasröhrchen sich befanden, sowie auch von Holundermarkstückchen fanden sich eingewanderte größere Mengen von Leukocyten, und man schloß hieraus, daß differente Stoffe, in die Blutbahn eingeführt, chemotaktisch eine anlockende Wirkung auf die weißen Blutkörperchen ausüben, welche infolgedessen in vermehrter Anzahl aus den blutbildenden Organen in die Säftemasse eingeschwemmt würden.

Diese Anlockung bezeichnet man als „positiven“ Chemotropismus, und man nimmt ferner nach Analogie der botanischen Experimente an, daß andere Stoffe einen abstoßenden Einfluß auf die Leukocyten ausüben, den man als „negativen“ Chemotropismus bezeichnet.

Die chemotaktische Theorie der Leukocytose ist bis in die äußersten Konsequenzen von Ehrlich ausgebaut worden, welcher annimmt, daß bei vielen Krankheiten, speziell infektiöser Art, chemotaktisch wirkende Substanzen im Blute kreisen, die in erster Linie eine anlockende Wirkung auf die im Knochenmark aufgespeicherten polynukleären neutrophilen Leukocyten ausüben, so daß schon in kürzester Frist durch Einführung derartiger Reizstoffe eine Überschwemmung des Blutes mit

Leukocyten eintritt. Da tatsächlich im gesunden Marke stets eine große Reserve an neutrophilen Zellen vorhanden ist, und da andererseits die überwiegende Mehrzahl der Leukocytosen die neutrophilen Zellen vermehrt erscheinen läßt, so muß diese Annahme sehr plausibel erscheinen.

Später haben Werigo und Jegunow durch Leukocytenzählungen im Blute der Knochenvene tatsächlich eine Vermehrung der Leukocyten im Venenblute nach Einführung reizender Stoffe in die Blutbahn konstatiert, und zwar waren vorzugsweise die mehrkernigen, in geringerem Grade die einkernigen an der Vermehrung beteiligt.

Muir fand im leukocytotischen Marke Vermehrung der einkernigen Neutrophilen durch Mitose und Verminderung der reifen Formen infolge erhöhter Ausfuhr derselben.

Es entsteht indes die Frage, ob diese einfache Erklärung tatsächlich für die Leukocytosen in der menschlichen Pathologie genügt.

Daß sich zunächst im Gefäßsystem selbst nach Einführung reizender Stoffe komplizierte Veränderungen an den Leukocyten abspielen, hat zuerst Löwit nachgewiesen, welcher nach Einführung verschiedener Eiweißstoffe zunächst eine Verarmung des Blutes durch den Zerfall von neutrophilen Zellen beobachtete, dem sich unmittelbar eine starke Vermehrung anschließt, hervorgerufen durch eine bedeutende Neubildung vorwiegend einkerniger Formen in den blutbereitenden Organen. Löwit erklärt hiernach die Leukocytose nach Aderlässen durch den dabei bedingten Verlust an weißen Blutkörperchen, die Verdauungsleukocytose durch Leukolyse infolge der resorbierten Peptone, und die entzündliche Leukocytose durch die Leukolyse infolge der eingeführten Bakterienproteine.

Nach dieser früheren Ansicht von Löwit ging mithin der eigentlichen Leukocytose ein Stadium der Verarmung des Blutes an Leukocyten — „Leukopenie“ — voraus, doch blieb der eigentliche Grund dieser Erscheinung unklar.

Verständlicher wurden diese Verhältnisse erst durch Untersuchungen von Werigo, sowie von Goldscheider und Jacob, welche ebenfalls nach Injektion differenter Stoffe in die Blutbahn zunächst ein Stadium der Leukopenie konstatierten.

Werigo fand, daß die Leukocyten nach Injektion reizender Stoffe zunächst in den inneren Organen, Leber, Lunge, Milz, angehäuft werden, wo eine Vernichtung der fremdartigen Stoffe stattfindet.

Goldscheider und Jacob konstatierten bei ihren Versuchen eine Modifikation dieser Anschauung derart, daß die Leukocyten infolge intravenöser Injektion differenter Stoffe nicht zerstört, sondern in den Kapillaren zentraler Organe (Lunge) festgehalten werden, und daß durch

die in die Lymphbahn hierbei übertretenden Stoffe besonders aus dem Knochenmark vorrätige Leukocyten in die Blutbahn gezogen werden. Zu ähnlichen Befunden gelangte Ewing, welcher ebenfalls nach Injektion bakterieller Produkte zuerst Hypoleukocytose und dabei Anhäufung in Lunge und Leber fand.

Römers Ansicht war, daß bei entzündlichen exsudativen Prozessen sowohl Bakterien als auch Zellen des Organismus derartig geschädigt werden, daß sie absterben und zerfallen. Hierbei gehen als wirksame Stoffe die Proteine in die Lymphe und das Blut über und üben einen formativen Reiz auf die Leukocyten, welche proliferieren und sich im venösen Blute vermehren. Diese Theorie der Proliferation der Leukocyten in der Blutbahn ist indes durch spätere Untersuchungen nicht gestützt worden. von Limbeck beobachtete entzündliche Leukocytose nur bei Exsudationen in die Gewebe, und zwar um so stärker, je zellenreicher das Exsudat war. Bemerkenswert ist ferner, daß nach von Limbeck die Leukocytose der Exsudatbildung vorangeht. Auch dieser Autor nimmt chemotaktische Einflüsse der Stoffwechselprodukte der Bakterien an.

Allen diesen Theorien, welche die Leukocytosen durchweg auf chemotaktische Einflüsse zurückführen und lediglich die im Knochenmarke präformierten Leukocyten in die Zirkulation vermehrt eingeschwemmt annehmen, steht, abgesehen von den Verhältnissen bei den Lymphocytosen, eine andere Anschauung gegenüber, oder richtiger, zur Seite, welche man im Gegensatze zur „chemotaktischen“ Theorie die „lokalistische“ nennen könnte.

Lokalistische Theorie. Nach dieser Ansicht geschieht die Bildung der Leukocyten bei irritativen Prozessen nicht lediglich im Knochenmarke, sondern die verschiedensten Gewebe können durch Proliferation ihres Stützgewebes Leukocyten bilden, resp. können die hier eingewanderten Zellen durch Proliferation neue Zellen bilden.

Ein bekanntes Beispiel der lokalen Leukocytenbildung ist die von Hoffmeister und Pohl entdeckte Proliferation von farblosen Rundzellen im Gewebe des verdauenden Darmes, und, wie schon erwähnt, wurde von Heidenhain, Stutz und Teichmüller nachgewiesen, daß auch eosinophile Zellen in der verdauenden Darmschleimhaut vermehrt gebildet werden.

Es ist ferner eine lokale Entstehung eosinophiler Zellen von A. Schmidt und Leyden in der Schleimhaut des Respirationstraktus angenommen worden, und Bettmann führt zu Gunsten der lokalen Entstehung dieser Zellen an, daß 1. nach klinischen Erfahrungen die lokale Eosinophilie im Sekret des Respirationstraktus der Bluteosinophilie vorangeht, 2. daß die Eosinophilie des Asthmasputums so massenhaft eosinophile Zellen aufweist, daß ihr Auftreten

lediglich durch Emigration aus dem Blute kaum denkbar erscheint, und 3. daß nach seinen, sowie Mandyburs Untersuchungen sich im Sputum zahlreiche mononukleäre Vorstufen der Eosinophilen finden, während sie im Blute vollständig fehlten. Diese letzteren Befunde sprechen auch meiner Ansicht nach durchaus für die lokale Entstehung.

Ferner sind aber hier all die neueren Arbeiten auf dem Gebiete der allgemeinen Pathologie anzuführen, die sich mit der Lehre von den aktiven Entzündungen der Gewebe beschäftigen,*) und die, im einzelnen von ganz verschiedenen Theorien ausgehend, doch in dem Punkte übereinstimmen, daß die alte exklusive Theorie der Entstehung entzündlicher Produkte ausschließlich durch emigrierte Leukocyten, wie dies Cohnheim lehrte, nicht mehr haltbar ist, daß vielmehr die Gewebs- und Wanderzellen aktiv an der Produktion der farblosen Zellen beteiligt sind. Hiernach ist die Annahme nicht von der Hand zu weisen, daß Leukocyten aus den Entzündungs- und Eiterherden in die Blutbahn gelangen und Leukocytose bewirken können, und wir stehen hier wieder vor derselben Schranke, der wir uns auch bei der Lehre von der Physiologie der Leukocyten gegenüber befanden, daß die Genese dieser Zellen nicht ausschließlich durch Untersuchungen des Blutes, des lymphatischen Apparates und des Knochenmarkes zu erklären ist, daß wir hiermit vielmehr in eins der schwierigsten Gebiete der allgemeinen Pathologie gelangen, von dessen weiterer Bearbeitung die Leukocytenlehre ganz sicher noch die wichtigsten Bereicherungen zu erwarten hat.

Auf den histologischen Anschauungen der Strickerschen Schule basierend, vertritt Weiß die Ansicht, daß die Leukocyten bei den verschiedensten Entzündungszuständen in den Geweben gebildet werden und von hier aus in das Blut übertreten, und er ist daher der Meinung, daß die leukocytotischen Zustände bei einzelnen Krankheiten niemals schematisch gleich sind, sondern sich nach der speziell vorliegenden Gewebsveränderung richten. Das Blut bildet demnach zufolge dieser Auffassung „eine direkte Vertretung sämtlicher Organe“.

Natürlich ist die Entstehung einer solchen Leukocytose aus Entzündungsprodukten der Gewebe positiv sehr schwer zu beweisen, und es ist bei weitem einfacher, generaliter jede Leukocytose auf Chemotaxis und Ausschwemmung aus dem Knochenmarke zu beziehen, und so

*) Vgl. die Lehrbücher von Stricker (Wien) und Paul Grawitz (Greifswald) mit den weitschichtigen, sich an diese anschließenden Diskussionen.

lehnt z. B. Ehrlich jede Entstehung der eosinophilen Zellen in den Geweben außerhalb des Knochenmarkes a limine ab, weil ihre Einwanderung aus dem Knochenmarke durch chemotaktische Einflüsse nicht mit Sicherheit ausgeschlossen werden kann.

Tatsächlich läßt sich mit den Begriffen der „positiven" und „negativen" Chemotaxis jedes Auftreten der Leukocyten in den verschiedensten Organen erklären, es ist nur die Frage, ob uns diese bequeme Theorie nicht zur Einseitigkeit in der Erklärung des so äußerst vielseitigen Phänomens der Leukocytose führt.

Das Knochenmark bei Leukocytose.

Die vergleichende Untersuchung des Knochenmarkes bei leukocytotischen Zuständen dürfte zunächst der am meisten aussichtsvolle Weg sein, um Klarheit in diese schwierigen Fragen zu bringen, und es liegen aus der letzten Zeit eine ganze Reihe von Untersuchungen an Tieren vor, welche die Veränderungen des Markes nach Injektion reizender Stoffe behandeln.

Diese Tierexperimente sprechen zum größten Teile dafür, daß tatsächlich das Knochenmark auf Injektion mit reizenden Stoffen mit einer vermehrten Ausfuhr von polynukleären, neutrophilen, aber auch einkernigen Zellen reagiert (cf. Pappenheim, Werigo und Jegunow, Schur und Loewy u. a.).

Ja sogar Erythroblasten können durch den Reiz zur Ausschwemmung gelangen, wie Dominici fand. Wenn indes Rubinstein die Leukocytose ausschließlich für eine Funktion des Knochenmarkes erklärt, so kann dies höchstens für die Experimentalleukocytose bei Tieren gelten; eine solche Verallgemeinerung auf die menschliche Pathologie aber ist unstatthaft.

Das Mark der Tiere erfährt, wie z. B. Josué und Roger ermittelten, infolge von Infektion oder Intoxikation schon nach ca. 48 Stunden eine Umwandlung, welche sich makroskopisch deutlich durch eine allgemeine Kongestion und Anfüllung aller Fächer mit Markmasse dokumentiert, so daß eine breite Markfläche entsteht, in der die areoläre Struktur, wenn die Reizung einige Tage dauert, kaum noch zu erkennen ist.

Unter den zelligen Elementen fanden diese Autoren alle Formen der farblosen stark vermehrt, besonders aber die einkernigen Neutrophilen, in geringerem Grade die eosinophilen.

Ähnliche Resultate in bezug auf die zelligen Elemente hatten Schur und Loewy, sowie Rubinstein, nur daß diese Autoren neben der Vermehrung der neutrophilen eine Verminderung der eosinophilen

Zellen des Markes fanden, während Biedl und Decastello in einigen Fällen auch eine deutliche Vermehrung der eosinophilen Zellen beobachteten.

Wie verhält sich nun das menschliche Mark bei ausgesprochen leukocytotischen Zuständen?

Die Erfahrungen hierüber sind sehr viel spärlicher, als die bei Tieren gewonnenen. Auf makroskopische Umwandlungen des Fettmarkes der Röhrenknochen in lymphoides Mark bei Infektionskrankheiten haben früher schon Grohé und Golgi, letzterer am Marke Pockenkranker, hingewiesen.

Roger und Josué fanden bei ihren Studien, daß sich das Mark des Menschen bei Infektionen schon makroskopisch anders verhält, als bei Tieren, insofern hier eine Umwandlung des Fettmarkes bei Erwachsenen sehr viel weniger ausgesprochen ist, ja sogar bei manchen schweren Infektionen, wie Scharlach und Diphtheritis gar nicht alteriert erscheint. Auch Schur und Loewy fanden bei manchen Eiterungen das Mark völlig reaktionslos trotz lange bestehender Leukocytose, und diese Autoren schließen aus dem Nachweis von Teilungsvorgängen der Wanderzellen, sowie aus dem Befunde von einkernigen neutrophilen Zellen im Entzündungsherde, daß die Leukocytose bei Eiterungen als Folge der Vermehrung der Wanderzellen im Eiterherde entstehen kann.

Ich selbst habe im Laufe der letzten Zeit zahlreiche Knochen lebensfrisch untersucht, die von Kranken mit schweren Eiterungen (meist Empyema pleurae) und starker Leukocytose stammten. In einer Reihe von Fällen zeigten sich dabei ebenso wie bei den Tierversuchen alle neutrophilen Formen auffällig prävalierend, die homogenen entschieden stark an Zahl zurücktretend, während die eosinophilen teils in gewöhnlicher Proportion, teils vermehrt erschienen, niemals aber auffällig vermindert waren.

Schlüsse auf die Herkunft der leukocytotischen Zellen des Blutes lassen sich hieraus einstweilen kaum ziehen, denn man muß sich stets bewußt bleiben, daß es doch nur ein äußerst winziges Teilchen des weitverbreiteten Markes ist, das in solchen Fällen zur Untersuchung kommt, und daß ja keineswegs die Verhältnisse in allen andern Knochen die gleichen zu sein brauchen.

Es wird sich also empfehlen, nach dem Vorgange von Grohé bei Sektionen das Skelett in größerer Ausdehnung in solchen Fällen auf die Marksubstanz zu untersuchen, wo intra vitam die Leukocytose genau studiert war.

Die physiologischen Leukocytosen.

1. Die Verdauungsleukocytose. Schon von Nasse, Virchow und Moleschott wurde in der Mitte des vorigen Jahrhunderts eine Vermehrung der farblosen Zellen nach aufgenommener Nahrung konstatiert, und bald darauf stellte E. Hirt den Satz auf, daß nach eiweißreicher Mahlzeit stets eine erhebliche Vermehrung der Leukocyten im Blute auftrete. Später fand Grancher meist keine Leukocytose nach Mahlzeiten und Mallassez sogar eine Abnahme der Leukocyten, sobald kein Getränk bei der Mahlzeit genommen wurde. Im selben Sinne äußerten sich später Bouchut und Dubrisay, weiter auch Hayem, Halla und Reinicke, während Sörensen, Detoma u. a. deutliche Vermehrung der Leukocyten nach der Mahlzeit konstatierten. In diese widersprechenden Ansichten schien nun eine befriedigende Klärung durch die exakten Untersuchungen gebracht zu sein, welche aus dem physiologischen Institut zu Prag durch Hoffmeister und Pohl in den Jahren 1887 bis 1889 veröffentlicht wurden.

Hoffmeister wies in seiner Arbeit: „Über Assimilation und Resorption der Nährstoffe“ nach, daß in der Verdauung eine lebhafte Infiltration des adenoiden Gewebes im ganzen Darm mit Lymphzellen stattfinde, welche unzweifelhaft nicht aus dem Blute stammen, sondern autochthon nicht nur in den drüsigen Apparaten des Darmes, sondern auch extrafollikulär im Zottenparenchym, im subvillären und interglandulären Gewebe durch Kernteilung entständen. Pohl ermittelte zunächst in einer größeren Versuchszahl, daß bei Hunden eine Verdauungsleukocytose immer eintrat, wenn reichlich Eiweiß gefüttert wurde, daß dieselbe hingegen ausblieb bei Gaben von Kohlehydraten, Fetten, Salzen und Wasser. Die Vermehrung der Leukocyten betrug in maximo 146 %.

Bei der Frage, ob die Zunahme der Leukocyten durch Einschwemmung von Lymphocyten aus den Chylusgefäßen zustande komme, ergab sich, daß letztere im Zustande der Verdauung fast frei von zelligen Elementen waren, und daß im Blute die Lymphocyten gegenüber den polynukleären Formen an Zahl verhältnismäßig vermindert waren, daß also die Leukocytose auf diese Weise sich nicht erkläre. Dagegen fand Pohl, daß das Darmvenenblut erheblich reicher an weißen Blutkörperchen sei als das Darmarterienblut, und er nahm infolgedessen an, daß durch die Verdauungsleukocytose das resorbierte Eiweiß als Nährstoff in lebender Zellform den Geweben zuströme, und berechnete, daß die Eiweißmenge der während der Verdauungszeit vermehrt auftretenden Leukocyten genügend sei, um den Bedarf des Körpers zu decken.

Gegenüber dieser Auffassung teilte Rieder später mit, daß er eine derartige Leukocytenvermehrung im Darmvenenblute des verdauenden Hundes nicht habe konstatieren können. Rieder fand bei Untersuchungen am Menschen, daß beim Gesunden eine starke Eiweißzufuhr nötig ist, um Verdauungsleukocytose zu erzeugen, und daß dieser Zustand überhaupt schwierig zu deuten ist, da die Leukocytenzahl auch ohne die Verdauung gewissen Tagesschwankungen unterworfen ist. Rieder glaubt, daß, abgesehen von mechanischen Momenten infolge von Füllung des Magens mit Speisebrei, das aus den verdauten Eiweißstoffen resorbierte Pepton bei seinem Eintritt in die Blutbahn chemotaktische Wirkung entfalte und die Leukocyten in vermehrter Menge anziehe.

Den gleichen Standpunkt, daß die Leukocytose bei der Verdauung nur einen Schutz gegen giftige Abkömmlinge der Eiweißverdauung, z. B. Albumosen, bedeutet, vertreten Burian und Schur, denen sich in letzter Zeit Vanstenberghe und Breton anschließen, indem sie die Verdauungsleukocytose für gleichwertig der Leukocytose zum Schutze gegen die Toxine bei bakterieller Infektion ansehen.

Nach diesen letztgenannten Autoren betrifft die Vermehrung nach der Mahlzeit die mononukleären Zellen, während eine leichte Steigerung der Leukocytenzahlen um die Mittagszeit, die auch ohne Nahrungsaufnahme auftritt, an den Neutrophilen bemerkbar ist.

Dagegen beruht nach Japha diese Leukocytose fast ausschließlich auf Vermehrung der polynukleären Formen, während Ehrlich und Lazarus eine Vermehrung der Lymphocyten angenommen hatten.

Japha fand, daß im Säuglingsalter eine regelmäßige Verdauungsleukocytose überhaupt nicht vorhanden ist, daß im späteren Alter bei gesunden Menschen eine Verdauungsleukocytose hauptsächlich nach der Mittagsmahlzeit eintritt, nach dem Frühstück und Abendessen aber trotz gleicher Fleischaufnahme ausbleiben kann. Selbst nach einer Hungerperiode und morgens eingenommener eiweißreicher Mahlzeit trat die Leukocytose erst nach dem eingenommenen Mittagsessen ein. Auch während des Hungerns trat um die Mittagszeit eine Leukocytose ein.

Japha hält demgemäß die um die Mittagszeit eintretende Leukocytose für eine periodische Tagesschwankung, die nicht notwendig an die Aufnahme einer Mahlzeit gebunden ist, und beruft sich auf E. Du Bois-Reymond, welcher „für die Temperatur, Puls, Atmung, Blutdruck, CO_2-Spannung in der Atmungsluft, Zahl der Leukocyten, Menge des N im Harn und des Zuckers in der Leber“ tägliche, gleichsinnige Schwankungen annahm.

Diese zum Teil direkt widersprechenden Ergebnisse der ver-

schiedenen Autoren dürften auf Grund neuerer Beobachtungen in folgender Weise zu deuten sein:

Zunächst ist an der Tatsache, daß die Nahrungsaufnahme eine wichtige Rolle bei der Entstehung und Tätigkeit der Blutleukocyten spielt, nicht zu zweifeln. Wir wissen, daß im Fötalleben, wo die Verdauungstätigkeit noch nicht begonnen hat, Leukocyten zwar massenhaft in den blutbildenden Organen, jedoch nur sehr spärlich im Blute vorhanden sind (Askanazy). Von R. Blumenthal ist an hungernden Fröschen beobachtet worden, daß bei langdauernder Inanition starke Herabsetzungen der Zahl auftreten, wobei zuerst die eosinophilen, dann die neutrophilen Zellen schwinden, worauf hauptsächlich Lymphocyten übrig bleiben. Bekanntlich finden sich auch beim Menschen morgens vor der Mahlzeit geringe Zahlen von Leukocyten.

Erdély hat bei Ratten während der Verdauung in den Darmzotten fünf verschiedene Typen von Lymphzellen gefunden und den Einfluß verschiedener Nahrungsstoffe auf diese Zellbildung studiert. Hierbei fand sich, daß jeder Ernährungsart ein typisches Verhalten der Schleimhaut in bezug auf Zahl und relative Häufigkeit der Zellen entsprach. Bei Fleischnahrung war die Schleimhaut am intensivsten mit granulierten Zellen, bei Kartoffelnahrung mehr mit Lymphocyten und bei Specknahrung noch weniger mit granulierten, dagegen mehr mit Lymphocyten durchsetzt. Im Hungerdarm fanden sich weniger granulierte Zellen.

Es zeigt sich also auch hier in der Darmschleimhaut die morphologische Verschiedenheit der Leukocyten bedingt durch funktionell verschiedene Anforderungen, welche sich aus dem Chemismus der verdauten Nahrungsstoffe ergeben.

Im zirkulierenden Blute sind die Leukocyten bei verschiedenartiger Ernährung in meinem Laboratorium von Frau Dr. Rosenthal und Dr. Grüneberg (bisher nicht veröffentlicht) studiert worden. Es ergab sich hierbei bei Ratten, welche mit reinem Fett oder reiner Kohlehydratnahrung gefüttert wurden, starkes relatives Ansteigen der kleinen Lymphocyten von 30—40 % auf 70 %, bei gleichzeitigem Herabgehen der großen einkernigen Formen und leichter Herabsetzung der Neutrophilen. Beim erwachsenen Menschen war nach reiner Fettnahrung keine besondere Änderung zu konstatieren, dagegen trat bei einem gut genährten Säugling bei reiner Kohlehydratkost ebenfalls eine relative Verschiebung zugunsten der Lymphocyten ein.

Es scheint demnach, als ob vornehmlich die Eiweißverdauung die neutrophilen Zellen in Anspruch nimmt und zur Vermehrung bringt. Von großem Interesse dürfte es sein, gerade hier in der Darmschleimhaut durch histologische Untersuchungen die Frage zu prüfen, ob aus

den Lymphzellen direkt die mehrkernigen neutrophilen Formen sich entwickeln, wie dies von Weidenreich für die Eosinophilen in den Blutlymphdrüsen nachgewiesen worden ist.

Das Wesen der Verdauungsleukocytose kann, wie wir schon oben (S. 166) sahen, nur darin liegen, daß die Leukocyten während der Verdauung eine Eiweiß resorbierende, transportierende und auch assimilierende Tätigkeit ausüben, mag man nun an eine direkte plastische Tätigkeit im Sinne von Hoffmeister und Pohl oder an eine Schutzmaßregel gegenüber eingedrungenen heterogenen Eiweißabkömmlingen im Sinne von Burian und Schur denken. Das Fazit bleibt dasselbe.

Diese Leukocytose entsteht durch Zellneubildungen innerhalb der Darmschleimhaut; wie weit außerdem noch infolge stärkerer Reizung und Durchschwemmung der mesenterialen Drüsen Lymphocyten in die Zirkulation dabei gelangen, ist nicht sicher zu sagen.

2. Die Schwangerschaftsleukocytose und 3. die Leukocytose während der Geburt. Bereits von Moleschott und von Nasse wurden Vermehrungen der farblosen Blutzellen in der Schwangerschaft beobachtet, und Virchow gab in seiner Zellularpathologie an, daß von Monat zu Monat die farblosen Zellen in der Schwangerschaft zunehmen, entsprechend der Vergrößerung der Lymphdrüsen der Inguinal- und Lumbalgegend, wodurch dem Blute mehr neue Zellen zugeführt würden. Nasse dagegen führte diese Vermehrung allein auf den gesteigerten Stoffwechsel zurück.

Halla fand bei 19 Schwangeren zum Teil geringe, zum Teil gar keine Leukocytose, und Rieder ermittelte bei 31 Schwangeren, daß in der ersten Schwangerschaft stets, dagegen bei Multiparis nur zum Teil Leukocytosen auftraten. Monatscheff fand, daß das Blut der Schwangeren in der Zirkulation mehr Leukocyten enthält, als das aus der Portio vaginalis entnommene Blut während der Ruhe der Gebärmutter, während bei Reizung dieses Organs sich das Verhältnis umkehrt.

Während nun von den späteren Autoren Hiffard und White bei der Mehrzahl der Schwangeren, und zwar besonders bei jüngeren Frauen deutliche Leukocytosen fanden, konnten Wild, sowie auch Zangemeister und Wagner während der Gravidität keine wirklich markanten Unterschiede der Leukocytenzahlen gegenüber gesunden Frauen und Mädchen finden, die nach den letztgenannten Autoren auch normaliter oft Zahlen über 10000 zeigen. Übereinstimmend machen diese Autoren, sowie Ascoli und Esdra, ferner Hahl darauf aufmerksam, daß vornehmlich gegen Ende der Schwangerschaft mit dem ersten Einsetzen vorübergehender Wehentätigkeit stärkere

Leukocytenvermehrungen eintreten, welche mit dem Eintritt des Geburtsaktes zu hohen Werten steigen. Auch Carton fand gegen Ende der Schwangerschaft Zunahme der Leukocyten, und zwar unter Berücksichtigung der Verdauungsleukocytose, welche dieser Autor und ferner besonders Arneth durch Untersuchung im nüchternen Zustande ausschloß. Die Resultate von Arneth sind aus diesem Grunde besonders maßgebend und zeigen, daß auch bei Erstschwangeren und zum Teil bis kurz vor der Geburt nur mäßige Steigerungen der Leukocyten auftreten, während sich bei Mehrgebärenden ganz regellose Verhältnisse, sogar Hypoleukocyten finden.

Bei dieser Verschiedenartigkeit der Befunde muß es sich fragen, ob durch die Schwangerschaft als solche tatsächlich eine Leukocytenvermehrung bedingt wird. Während Virchow, wie erwähnt, eine solche infolge von Drüsenreizung annahm, und Gynäkologen, wie Wyder und Leopold, das Endometrium als adenoides Gewebe auffassen, aus welchem durch vermehrte Tätigkeit in der Schwangerschaft vermehrte Leukocyten ins Blut treten, nimmt Arneth auf Grund seiner Studien an den neutrophilen Zellen einen vermehrten Bedarf und Verbrauch dieser Zellen während der Schwangerschaft an, ohne indes konkret anzugeben, wodurch dieses Mehrbedürfnis eigentlich bedingt ist.

Ich halte die bisherigen Untersuchungen zur Entscheidung dieser Frage nicht für ausreichend. Die Annahme verschiedener Autoren, besonders von Hofbauer, daß die Vermehrung der Leukocyten lediglich auf der Kontraktion des Uterus beruht und demnach nichts anderes darstellt, als die scheinbare Leukocytose bei sonstigen Muskelanstrengungen (S. 176), erscheint mir einstweilen als die plausibelste Erklärung, doch müßten zu ihrer Sicherung gleichzeitig Zählungen am venösen Blute vorgenommen werden.

Jedenfalls ist die ältere Annahme von Nasse und die neuere Theorie von Arneth, daß Veränderungen in der Ökonomie des Gesamtorganismus der Vermehrung zu Grunde liegen, nicht wahrscheinlich, da sich dieselben Erscheinungen sonst auch bei Multiparis zeigen müßten, und da überhaupt gegenüber der Einheitlichkeit des ganzen Schwangerschaftsprozesses eine Einheitlichkeit im Leukocytenverhalten keineswegs vorhanden ist.

Während der Geburt steigt nach den übereinstimmenden Angaben von Hofbauer, Hahl, Zangemeister und Wagner die Zahl der Leukocyten sehr beträchtlich, oft über 20000, und zwar sind vorzugsweise die Neutrophilen vermehrt.

Während des Wochenbettes dagegen sinken die Zahlen schnell wieder ab, werden aber — was sehr bemerkenswert ist — durch Nachwehen wieder gesteigert, so daß aus hohen Leukocytenwerten im

Puerperium, wie Zangemeister und Wagner mit Recht betonen, nicht ohne weiteres Schlüsse auf entzündliche oder sonstige Komplikationen gezogen werden können.

Jedenfalls sprechen auch diese Beobachtungen über die Wirkungen der Uteruskontraktionen für die Annahme, daß es sich bei der Graviditätsleukocytose nur um Anomalien in der lokalen Verteilung innerhalb der Blutgefäße, um scheinbare Leukocytosen handelt.

4. Die Leukocytose der Neugeborenen. Das Blut der Neugeborenen zeigt stets Vermehrungen der Leukocyten. Von neueren Untersuchern sind besonders Rieder, Scipiades, Schiff, Zangemeister und Meisel, sowie Arneth zu nennen, welche unmittelbar nach der Geburt Zahlen von 10000—20000 Leukocyten fanden. Diese Zahlen gehen bereits in den ersten Tagen nach der Geburt zurück, doch bleiben, wie schon oben erwähnt, im ersten Kindesalter die Leukocytenzahlen dauernd etwas höher, als beim Erwachsenen, auch finden sich häufiger atypische Formen unter diesen Zellen.

Die Ursache dieser Leukocytenvermehrung sahen Cohnstein und Zuntz in einer Eindickung des Blutes, Rieder in einer gesteigerten Neubildung infolge von Änderung des Kreislaufes, Eintreten der Magen- und Darmtätigkeit, Ernährung usw. Nach Schiff spielt das Einströmen der Lymphe ins Blut infolge der Nahrungsaufnahme hierbei die Hauptrolle, und Arneth spricht im allgemeinen von „hochgespannten Anforderungen an die Neutrophilen“ beim Eintritt des Kindes in das extrauterine Leben.

Ich glaube, daß neben der starken Inanspruchnahme des Leukocytenreservoirs, welche der Neugeborene mit auf die Welt bringt, infolge der neu einsetzenden Verdauungstätigkeit auch an periphersche Leukocytenanhäufungen infolge von Kälteeinwirkung, Reizung der Haut durch Bäder und Frottieren, ferner auch durch die passive und aktive Muskeltätigkeit während und nach der Geburt zu denken ist.

5. Die agonale Leukocytose. Von Litten wurden 40 Kranke im präagonalen und agonalen Stadium untersucht, wobei sich konstante Vermehrungen der Leukocyten fanden, welche nach Cohnheim auf der Erniedrigung des Blutdruckes, Herabsetzung der Stromgeschwindigkeit und Anhäufung von Leukocyten in den peripherischen Gefäßen beruhen sollten.

Ehrlich und Lazarus rechnen dementsprechend ebenfalls nur mit einer vermehrten Anhäufung der Leukocyten in der Peripherie.

Neuerdings hat Arneth gezeigt, daß es eine physiologische agonale Leukocytenvermehrung überhaupt nicht gibt, sondern daß sich das Verhalten der Leukocyten in der Agone nach der Eigenart des Leukocytenbefundes bei der Grundkrankheit richtet, so daß nur bei Krankheiten, welche an sich mit Leukocytose einhergehen, auch sub finem vitae stärkere Vermehrungen zu finden sind.

Man wird hiernach gut tun, den Begriff der agonalen Leukocytose im Sinne von Litten fallen zu lassen.

Die pathologischen Leukocytosen.

Unter pathologischen Verhältnissen ist die Leukocytose eine ungemein häufige Erscheinung, und es gibt meines Erachtens überhaupt nur wenige Organerkrankungen, bei welchen nicht zeitweise eine Vermehrung der Leukocyten zu finden ist, unabhängig von den physiologischen Tagesschwankungen. Man hat sich bemüht, die zahlreichen Einzelbefunde bei verschiedenen Krankheiten in größere Gruppen von Leukocytosen zusammenzufassen, welche vornehmlich in bezug auf die ätiologischen Momente einheitliche Verhältnisse darbieten sollen, und spricht deshalb von einer „posthämorrhagischen", einer „entzündlichen", einer „kachektischen" Leukocytose, wozu man noch eine „toxische", oder zusammenfassend „Resorptions"-Leukocytose hinzufügen kann.

1. Die posthämorrhagische Leukocytose. Bei Blutverlusten macht sich schon kurze Frist nach dem Ausfließen des Blutes eine starke Vermehrung der Leukocyten im Blute sehr auffällig bemerkbar und bietet in unkomplizierten Fällen eine so konstante Erscheinung, daß man hieraus eine eigene Gruppe der Leukocytenvermehrung — die posthämorrhagische Leukocytose — konstruiert hat.

Nach Rieder ist diese Leukocytose schon von Nasse, Remak, Henle, Moleschott und Virchow beobachtet und von letzterem auf die schwierige Entleerung der klebrigen weißen Zellen aus den Gefäßen zurückgeführt worden. Auch die Mehrzahl der späteren Untersucher, wie Zimmermann, Erb, Hünerfauth, Lyon, Rieder u. a. konstatieren das Auftreten reichlich vermehrter Leukocyten nach Aderlässen und anderen Blutverlusten, wobei nach Rieder die polynukleären, neutrophilen Formen vorwiegend von der Vermehrung betroffen sind. Während dieser Autor die posthämorrhagische Leukocytose vorzugsweise auf eine starke Durchströmung der Lymphdrüsen und eine Einschwemmung junger Leukocytenformen aus diesen in die Blutbahn zurückführt, sieht Ehrlich diese Leukocytose lediglich als eine Folgeerscheinung der Reizung des Knochenmarkes an, also eine Parallelerscheinung zu der vermehrten Ausfuhr junger roter Zellen aus dem Mark.

Tatsächlich kann man das Auftreten stärkerer Leukocytosen nach Blutverlusten als ein Regenerationsphänomen meist durchaus parallel mit dem Auftreten junger roter Zellen, Makrocyten, polychromatophiler Erythrocyten und Erythroblasten beobachten.

Es ist aber, wie schon oben erwähnt wurde, ein prinzipieller Unterschied im Blutbefunde an den roten Zellen, je nachdem das Blut direkt nach außen ergossen wird, oder durch den Ver-

dauungskanal passiert, und es ist möglich, daß auch die Leukocyten durch die Autotoxine, welche sich bei der Passage des Blutes durch den Darm in vielen Fällen bilden, irgendwie beeinflußt werden.

2. Entzündliche Leukocytose. Das Phänomen der Leukocytenvermehrung bei entzündlichen, fieberhaften Erkrankungen war bereits den älteren Autoren Piorry, Virchow, Cohnheim bekannt. Entsprechend seinen sonstigen Anschauungen über die Herkunft dieser Zellen bezog Virchow diese Leukocytosen auf die bei Entzündungen fast stets vorkommenden Reizungen der regionären Lymphdrüsen, z. B. bei Pneumonie der Bronchialdrüsen, und die meisten Autoren schlossen sich dieser Ansicht an. Demgegenüber hat man später darauf hingewiesen, daß gerade der hochfieberhafte Abdominaltyphus, welcher mit ausgedehnten Entzündungen großer lymphatischer Gebiete einhergeht, ohne Leukocytose verläuft, und daß ferner gerade die entzündlichen Leukocytosen auf einer Vermehrung der neutrophilen Zellen und nicht der Lymphocyten beruhen, wie man bei ihrer Herkunft aus den gereizten Lymphdrüsen erwarten sollte.

Die neuere Ansicht, welche vorzugsweise von Ehrlich und seinen Schülern begründet ist, geht dahin, daß gerade bei den entzündlichen Prozessen, die ja zumeist auf der Wirkung von Bakterien beruhen, die Leukocyten als Schutzorgane tätig sind, daß sie durch die Reizwirkung der Toxine chemotaktisch in die Blutbahn gelockt werden und durch Sekretion spezifischer Produkte die Toxine unschädlich zu machen vermögen.

Diese Leukocytosen nun haben in letzter Zeit ein praktisch-klinisches Interesse dadurch erlangt, daß man nach dem Vorgange von Curschmann bei Entzündungen, die vom Wurmfortsatze des Darmes ausgehen, an dem Auftreten einer Leukocytose erkennen soll, ob der Entzündungsprozeß einen eitrigen Charakter angenommen hat und demgemäß eine aktive, d. h. operative Behandlung erfordert. Diesem Gedanken folgend hat eine große Zahl von Ärzten in den letzten Jahren Leukocytenzählungen bei Perityphlitis angestellt, denen eine um so größere Wichtigkeit beiwohnt, als man ihre Resultate wohl ohne Bedenken auch auf andere entzündliche und eiternde Organerkrankungen übertragen kann, und tatsächlich ist in den letzten 2—3 Jahren auf den chirurgischen und gynäkologischen Kliniken eine große Summe von Leukocytenzählungen ausgeführt worden, als Hilfsmittel zur Unterscheidung von einfach entzündlichen und eitrigen Prozessen. Im Kapitel der Infektionskrankheiten werden wir im einzelnen darauf zurückkommen, an dieser Stelle sind nur folgende allgemeine Gesichtspunkte hervorzuheben.

Zunächst hat sich bei diesen Leukocytenzählungen die schon be-

kannte Tatsache bestätigt, daß bei Eiterungen in der Mehrzahl der Fälle die Leukocytenzahl erheblich steigt und nach Erreichung einer gewissen Höhe abfällt, gleichgültig, ob die Erkrankung gutartig oder bösartig verläuft (Federmann). Es hat sich zweitens aber auch gezeigt, daß Leukocytosen auftreten können, ohne daß eine Eiterung vorhanden wäre, und drittens, daß in einzelnen Fällen die Leukocyten überhaupt nicht vermehrt, sondern eher vermindert erscheinen, trotzdem unzweifelhaft Eiterung eingetreten war.

Diese Erfahrungen haben die meisten Autoren zu der Ansicht geführt, daß ein wirklich zuverlässiges Zeichen in dem Verhalten der Leukocyten bei Perityphlitis und anderen Entzündungen nicht erblickt werden kann, wenn auch ein rasches Steigen ihrer Zahl mit großer Wahrscheinlichkeit auf Eiterung deutet. Nach meinen eigenen Erfahrungen kann ich hinzufügen, daß gerade in dem Stadium, wo die sonstigen klinischen Zeichen noch nicht sicher erkennen lassen, ob eine Eiterung vorhanden ist, auch die Leukocyten meistens Mittelwerte darbieten, welche die Entscheidung zweifelhaft lassen.

Als wichtigste Befunde sieht Federmann, welcher unter der Ägide von Sonnenburg wohl die größte Zahl derartiger Kranker (mehrere Hundert) untersucht hat, die niedrigen Zahlen der Leukocyten bei gleichzeitig sicher bestehender Eiterung, resp. Peritonitis an. Während nach seinen Erfahrungen eine Infektion des Peritoneum mit hohen Leukocytenzahlen prognostisch relativ günstig liegt, endigt eine Peritonitis mit niedrigen Zahlen immer tödlich, und diese Beobachtung wird dahin gedeutet, daß in dem letzteren Falle **eine Allgemeininfektion mit Toxinen bei mangelhafter vitaler Reaktion des Organismus vorhanden sei,** während eine **hohe Leukocytose für eine kräftige Reaktion** spräche.

Bei der großen theoretischen und praktischen Bedeutung dieser Auffassung möchte ich gerade an dieser Stelle auf die Unsicherheit unserer Fundamente in der Leukocytenlehre hinweisen, die oben ausführlich dargelegt wurde und es nicht angängig erscheinen läßt, aus einzelnen kasuistischen Beobachtungen ein derartiges gesetzmäßiges Verhalten der Leukocyten zu formulieren, wie es in dieser Auffassung enthalten ist, auch haben mir Beobachtungen bei schweren, rein toxhämischen Scharlachfällen, bei denen der Tod infolge von toxischer Herzlähmung eintrat, ergeben, daß hier ganz erhebliche Leukocytosen trotz schwerster Toxinwirkung und mangelhafter vitaler Reaktion vorhanden waren.

Tatsächlich können die Verhältnisse gerade umgekehrt so liegen, daß die geringe Leukocytenzahl bei vorhandener Eiterung

auf dem Fehlen starker Toxinbildung bei allgemein gutem Kräftezustande und Fehlen septischer Symptome beruht, so daß derartige Fälle besonders leicht und glücklich verlaufen können, sobald nur dem Eiter Abfluß geschaffen ist. Es ist also weder das Vorhandensein noch das Fehlen einer Leukocytose bei septischen Erkrankungen für sich allein diagnostisch und prognostisch von entscheidender Bedeutung, sondern nur im Verein und unter sorgfältiger Berücksichtigung der übrigen lokalen und allgemeinen Symptome, der Temperatur, des Pulses, des allgemeinen Ergriffenseins usw., mit Vorsicht zu verwerten.

Noch nach einer anderen Richtung sind diese Beobachtungen von Interesse, nämlich für die Frage nach dem Verhältnis der lokal am Entzündungsherd angesammelten zu den im Blute kreisenden Leukocyten. Nach der auf der alten Cohnheimschen Emigrationslehre basierenden Anschauung stammen die Eiterzellen aus dem Blute, nach der Ehrlichschen Lehre stammen wiederum die leukocytotischen Zellen aus dem Marke, und es fragt sich nun, wie mit diesen Anschauungen die Tatsache zu erklären ist, daß gerade bei den schwersten toxischen Peritonitiden oft schon im Laufe der ersten 24 Stunden ungeheure Massen von Eiterzellen in den Falten des Bauchfells angesammelt werden, während im Blute, durch welches diese Massen doch passieren müßten, in dieser Periode eher eine Abnahme der Leukocyten zu konstatieren ist. Vollends unverständlich ist es, wenn man für diese Fälle von Hypoleukocytose die Theorie der negativen Chemotaxis anwenden will, da hiernach die Leukocyten geradezu im Marke zurückgehalten werden sollen, und gar nicht abzusehen ist, woher die großen Massen der lokalen Eiterzellen in das Peritoneum eingewandert sein können.

Diese Frage zeigt recht deutlich, wie hypothetisch noch unsere Vorstellungen von der Entstehung der Leukocytose sind, und ist sehr geeignet, daran zu erinnern, daß de facto noch niemand den Übertritt von jungen Knochenmarkszellen bei chemotaktischen Reizen ins Blut beobachtet hat, und daß auch anatomisch eine Wucherung der neutrophilen Zellen im Marke nach erfahrenen Untersuchern, wie Schur und Löwy, bei entzündlichen Leukocytosen keineswegs regelmäßig zu beobachten ist. Es drängt sich dabei von selbst die Frage auf, ob der Weg der Leukocyten in manchen Fällen von eitriger Entzündung nicht ein umgekehrter, vom Entzündungsherd in das Blut gerichteter ist, ähnlich, wie dies mit großer Wahrscheinlichkeit von dem Eindringen eosinophiler Zellen bei gewissen lokalen Eosinophilen, z. B. bei Asthma bronchiale, anzu-

nehmen ist. Doch ist dies eine Frage, die nicht der Kliniker zu entscheiden hat.

Wichtig ist auch, daß bei aseptischen Entzündungen und Eiterungen nach Terpentininjektion, wie E. Bauer gezeigt hat, eine ebenso starke polynukleäre (bei Kaninchen eosinophile) Leukocytose auftritt, wie bei bakteriellen Entzündungen.

3. Die kachektische Leukocytose und **4. die Resorptions- und toxische Leukocytose.** Nach Virchow treten bei chronischen erschöpfenden Krankheiten, welche mit Anämie einhergehen und bei langem Fasten Leukocytosen auf und Escherich faßte als solche kachektisch-hydrämischen Leukocytosen die bei Knocheneiterung, Lungenphthise, Chlorose, Nephritis, Carcinom und anderen Krankheiten auftretenden Leukocytenvermehrungen zusammen. Bereits von Rieder wurde darauf hingewiesen, daß z. B. beim Carcinom das Verhalten der Leukocyten ein sehr verschiedenes sei.

Nach unsern heutigen Anschauungen muß man den Begriff der „kachektischen" Leukocytose aufgeben, schon aus dem Grunde, weil hierbei Krankheiten zusammengefaßt werden, welche ihrer Natur nach nicht das geringste miteinander zu tun haben. Ferner ist zu berücksichtigen, daß gerade die Inanition, eine der wichtigsten Entstehungsursachen der Kachexie, im Gegenteil zu Verarmung des Blutes an Leukocyten führt.

Die Leukocytosen, welche man bei gewissen Fällen von Krebs, Tuberkulose und chronischer Eiterung findet, beruhen auf total verschiedenen Momenten, die wir in den einzelnen Kapiteln besprechen werden und die mit der Kachexie als solcher gar nichts zu tun haben.

Entsprechend den, bei der experimentellen Leukocytose gefundenen Verhältnissen bei Einführung reizender Stoffe können wir diese, wie auch die Mehrzahl der entzündlichen Leukocytosen auf Resorption toxischer Produkte beziehen und daher von einer „Resorptions-" oder „toxischen" Leukocytose sprechen, wobei allerdings dieselben Reservate bezüglich der Entstehungsweise zu machen sind, wie bei der erstgenannten Form. Es ist ferner hierbei zu berücksichtigen, daß bei manchen Kachexien hochgradige Entzündungen oder Infiltrationen der Lymphdrüsen, sowie Schwellungen der Milz vorhanden sind, so daß auch an eine vermehrte Ausschwemmung von jungen Zellen aus diesen Organen gedacht werden muß.

Formen der Leukocytose.

Drei Formen der Leukocytose können nach der prävalierenden Zellart unterschieden werden:

1. Die neutrophile Leukocytose ist die weitaus häufigste Form, sie ist sozusagen die Leukocytose *κατ' ἐξοχήν*, dadurch charakterisiert, daß die neutrophilen Zellen die größte Mehrzahl der vermehrten Leukocyten ausmachen. Daneben finden sich stets Lymphocyten und Übergangsformen, letztere häufig sogar relativ vermehrt, während die eosinophilen Zellen häufig vermindert sind.

Je stärker bei Erwachsenen die Leukocytose ist und ferner bei den verschiedensten entzündlichen Leukocytosen des Kindesalters treten neben den polynukleären Neutrophilen vereinzelte Vorstufen im Blute auf, große homogene Mononukleäre des ungekörnten Marktypus und auch neutrophile Einkernige, sämtlich Formen, die auf eine besonders starke Reizung des Markes einerseits, bei Kindern andererseits darauf schließen lassen, daß hier aus dem relativ reichlichen und auch saftreicheren Marke besonders leicht eine Anschwemmung unreifer Vorstufen stattfindet.

Die häufig, aber keineswegs regelmäßig zu beobachtende Verminderung der eosinophilen Zellen bei der gewöhnlichen Leukocytose wird von Ehrlich darauf zurückgeführt, daß die Wirkung der Infektionsstoffe, welche in bezug auf die Neutrophilen eine positiv chemotaktische ist, sich in bezug auf die eosinophilen negativ chemotaktisch verhält. Dagegen machen Biedl und Decastello meines Erachtens mit Recht auf das Gezwungene dieser Erklärung aufmerksam und führen die Verarmung des Blutes an Eosinophilen darauf zurück, daß diese Zellen sich vorzugsweise im ruhenden Marke entwickeln, während ihre Bildung bei Reizzuständen gegenüber der gesteigerten Proliferation der neutrophilen Formen zurücktritt. Diese Ansicht entspricht durchaus den Befunden am menschlichen Marke, denn, wollte man eine negative Chemotaxis in bezug auf die Eosinophilen annehmen, so müßte man diese Zellen natürlich angehäuft im Mark z. B. der Empyemkranken antreffen, was aber tatsächlich nach meinen Beobachtungen nicht der Fall ist.

Die Tatsache, daß gerade die stärksten Leukocytosen, wie sie besonders bei schweren septischen Prozessen zu beobachten sind, in überwiegender Zahl aus den normalen neutrophilen Formen bestehen, gibt diesen Befunden eine prinzipielle Bedeutung für die Differentialdiagnose gegenüber „Leukämie“, bei welcher die oben erwähnten „atypischen“ Formen in den Vordergrund treten.

2. Die Lymphocytose besteht in einer relativen Vermehrung der normalen Lymphocytenformen im Blute. Diese Vermehrungen pflegen nicht besonders hochgradig zu sein, sie finden sich meist da, wo eine Reizung des lymphatischen Gewebes vorhanden ist, doch ist hierbei meist die Gesamtzahl der Leukocyten nicht über die Norm vermehrt.

Stärkere Lymphocytosen, bei denen die Gesamtzahl der Leukocyten wie bei anderen Leukocytosen auf 20—30—40000 vermehrt ist und die Lymphocyten einen hohen Prozentsatz derselben ausmachen, sind selten beobachtet worden, z. B. nach Tuberkulininjektion (E. Grawitz und Botkin), bei schwerer Rachitis (Rieder), bei Syphilis

(Bieganski), bei Sarcoma multiplex cutis (Dieballa); eine Erklärung hierfür ist im Einzelfalle sehr schwierig.

Geringere Lymphocytosen treten im normalen Verlaufe des Typhus abdominalis (Naegeli), ferner bei Inanition (eigene Beobachtungen) auf.

3. Die Eosinophilie ist eine seltene Form der Leukocytose, charakterisiert durch eine auffällige Vermehrung der eosinophilen Zellen (vgl. S. 159). Man hat diese Form gefunden bei Bronchialasthma (Fr. Müller, Gollasch, Gabritschewski, v. Noorden, Ad. Schmidt· Leyden u. a.), bei Hautkrankheiten, Ekzem und Pemphigus (Neußer, Gollasch u. a.) nach Tuberkulininjektion (E. Grawitz), bei Trichinose, Echinokokken, bei Ankylostomenanämie (Leichtenstern), bei Gonorrhoe, ferner bei manchen Anämien, kurz, bei äußerst verschiedenartigen Erkrankungen, die weiterhin speziell zu besprechen sind (s. u.).

Hypoleukocytose.

Experimentelle Verminderung der Leukocyten.

Die nicht gerade häufig zu beobachtenden klinischen Hypoleukocytosen stellen eine Verringerung der Gesamtzahl der Leukocyten dar, welche auf eine verminderte Einfuhr dieser Zellen in die Zirkulation zu beziehen ist. Worauf dieselbe im Einzelfalle beruht, ist schwer zu sagen, zumal wenn diese Verminderungen nur von kurzer Dauer sind. Die am meisten verbreitete Ansicht ist die, daß geringe Leukocytenwerte, z. B. bei Infektionskrankheiten, entweder auf der Wirksamkeit negativ chemotaktischer Produkte der Bakterien beruhen, oder auf einer mangelhaften Reaktion der leukocytenbildenden Organe infolge von allgemeiner Intoxikation. Schon oben ist darauf hingewiesen worden, daß gerade umgekehrt in vielen Fällen aus geringen Leukocytenwerten auf das Nichtvorhandensein starker Toxinbildung geschlossen werden muß, daß demnach diese Zahlenwerte an und für sich durchaus problematisch sind und nur in Übereinstimmung mit dem Allgemeinbefinden des Kranken verwertet werden können.

Es ist ferner der Einfluß der Ernährung zu berücksichtigen, da Inanition wegen Ausfalls der bei der Verdauung gebildeten Leukocyten zur Verarmung an diesen Zellen führt.

Die meisten Hypoleukocytosen sind meiner Erfahrung nach durch eine relative Zunahme der Lymphocyten ausgezeichnet, die Verminderung betrifft also vorwiegend die mehrkernigen Formen. In einigen Fällen schwinden die Eosinophilen dabei zeitweise völlig aus dem Blute.

Nach dem, was wir oben über die Funktionen der Leukocyten kennen gelernt haben, wird man sich vorstellen müssen, daß ebenso wie bei Nahrungsentziehung auch bei gewissen Krankheiten keine besonderen Anforderungen an die neutrophilen Leukocyten gestellt werden, so z. B. beim Typhus abdominalis (s. d.), wo wir auch aus anderen klinischen und speziell hämatologischen Erfahrungen mit der Annahme rechnen müssen, daß „Blutgifte“ nicht gebildet werden, im Gegensatz zur Sepsis, wo dies im stärksten Maße der Fall ist.

Experimentelle Hypoleukocytose.

Nachdem im Jahre 1903 Senn und andere amerikanische Autoren zuerst auf die günstige Einwirkung der Röntgenbestrahlung bei Leukämie hingewiesen hatten, lag es nahe, die Ursachen der hierbei beobachteten Leukocytenverminderung zu studieren. Zu diesem Zwecke sind einerseits verschiedene Tierarten im gesunden Zustande den Röntgenstrahlen ausgesetzt worden, andererseits die Blutveränderungen bei leukämischen Menschen nach diesen Bestrahlungen eingehend analysiert worden.

Das Problem, um welches es sich hier handelt, ist noch zu jungen Datums, als daß es bereits als gelöst anzusehen wäre, die Experimente an gesunden Tieren sind in ihren Resultaten nicht ohne weiteres auf den gesunden Menschen zu übertragen, und wiederum sind auch die Beobachtungen an den pathologischen Zellformen der Leukämie nicht beweisend für das Verhalten der Leukocyten des Gesunden, und schließlich scheint die Dosierung der Strahlen bei den einzelnen Autoren eine sehr verschiedenartige gewesen zu sein.

Folgendes läßt sich einstweilen aus fremden und eigenen Beobachtungen als wichtigstes hervorheben: Von Heineke wurden Mäuse, Meerschweinchen und Ratten gruppenweise (bis zu 15) in oben offenen Glaskästen der Bestrahlung ausgesetzt, wobei die Tiere sich frei bewegen konnten, und demnach ihr Körper in ganz verschiedener Weise und mit etwas verschiedener Röhrendistanz von den Strahlen getroffen wurde. Die Bestrahlungen geschahen längere Zeit hindurch, täglich während mehrerer Stunden. Die Tiere wurden in verschiedenen Zeiträumen getötet und ihre Organe histologisch sorgfältig untersucht.

Es fand sich hierbei, daß bereits nach wenig Stunden am lymphoiden Gewebe der Milz, der Lymphdrüsen und Darmfollikel Veränderungen eintreten, bestehend in einer Zerstörung dieses Gewebes mit rapidem Zerfall der Lymphocytenkerne in Chromatinschollen und Kugeln, Aufnahme der Kerntrümmer durch Phagocyten, welche, hiermit beladen, auswandern. Erheblich später treten analoge Veränderungen an der Milzpulpa und am Knochen-

mark ein. Dieselben Beobachtungen ließen sich auch bei größeren Tieren, Hunden und Kaninchen machen.

Während nun Heineke nach seinen Versuchen die Hauptwirkung der Röntgenstrahlen bei der Verminderung der Leukocyten in einer Zerstörung der leukocytenbildenden Grundsubstanzen in den stabilen Organen sieht, vertreten Helber und Linser, sowie Aubertin und Beaujard die Ansicht, daß die Schädigung der Leukocyten mehr im zirkulierenden Blute erfolge.

Auch nach Helber und Linser sind die Lymphocyten am wenigsten widerstandsfähig gegen die Strahlen. Der Zerfall der Leukocyten tritt am stärksten im zirkulierenden Blute ein, es entsteht dabei im Serum ein Leukotoxin, welches, anderen Tieren injiziert, stark leukocytenzerstörend wirkt, im übrigen eine Immunisierung gegen das Leukotoxin bewirkt.

Von Milchner und Mosse wurden bei direkter Bestrahlung der Knochen bei Tieren Verödungen des Markes an Leukocyten gefunden. Es ist aber nach allen sonstigen Untersuchungen zweifellos, daß die Veränderungen an den inneren Organen, wie auch im zirkulierenden Blute ganz in gleicher Weise zustande kommen, wenn die Strahlen auf eine beliebige Stelle oder den Körper im ganzen eingewirkt haben.

Durch fortgesetzte vorsichtige Bestrahlungen während mehrerer Tage gelingt es, das Blut von Tieren vollständig leukocytenfrei zu machen, wozu nach Helber und Linser bei Ratten eine Bestrahlungsdauer von 5—10 Stunden genügt, während z. B. bei Kaninchen etwa 70 Stunden erforderlich sind.

Bei diesem Zugrundegehen der Leukocyten verhalten sich die farblosen Zellen des Knochenmarkes bei Meerschweinchen nach Heineke derartig, daß bereits nach 2—3 Stunden Bestrahlung deutliche Veränderungen nachweisbar sind, derartig, daß zuerst die Lymphocyten und ungranulierten Myelocyten, in zweiter Linie eosinophile, Mastzellen und Riesenzellen zu Grunde gehen, während die neutrophilen polymorphkernigen Zellen am resistentesten sind.

Wie sich diese Verhältnisse bei der menschlichen Leukämie gestalten, werden wir weiterhin sehen.

Bei Bestrahlungen von Menschen, welche nicht an Leukämie, sondern an Tumoren litten und welche in der üblichen Weise 10 Minuten lang wiederholt mit eintägigen Zwischenpausen ausgeführt wurden, scheinen nennenswerte Verringerungen der einzelnen Leukocytentypen nicht aufzutreten. In einem derartigen Falle, einem jungen Mädchen mit Lymphomen, beobachtete ich nach längerer, durch Herrn Dr. Levy-Dorn ausgeführter Röntgenbehandlung eine sehr hochgradige neutrophile Leukocytose.

Von größter Wichtigkeit ist, daß die bei Tieren durch die Bestrahlungen bewirkten Zerstörungen in den lymphatischen Apparaten und dem Knochenmarke regenerationsfähig sind und zum Teil sogar ziemlich schnell wieder hergestellt werden. Nach Heinekes sorgfältigen Untersuchungen beginnt die Regeneration im Knochenmarke schon nach 2—$2^1/_2$ Wochen und ist nach 3—4 Wochen bereits abgeschlossen. Es erscheinen hierbei zuerst wieder die ungranulierten Zellformen und Riesenzellen, später die eosinophilen und Mastzellen. Diese Erfahrungen dürften auch für die menschliche Pathologie von großer Wichtigkeit sein.

Ältere Literatur.

Arnold (1). Virch. Arch. Bd. 140. 1895. S. 411.
Barker, L. J. Bull. of the John Hopkins Hosp. Baltimore 1894. Okt.
Bizzozero. Virch. Arch. Bd. 90.
Botkin, Eugen. Virch. Arch. Bd. 141. 1895. S. 238.
Ehrlich. 1. Verhandl. d. physiol. Gesellsch. zu Berlin. 1878—1879. — 2. Farbenanalytische Unters. zur Histologie u. Klinik des Blutes. T. 1. 1891. Berlin.
Ewing. Toxic. hypoleucocytosis. New-York med. Journ. 1895. 2. März.
Gabritschewski (1). Annal. de l'inst. Pasteur. 1890. — Derselbe (2). Arch. f. exper. Path. u. Pharm. Bd. 28. 1891. S. 272.
Goldscheider u. Jacob. Zeitschr. f. klin. Med. Bd. 25. H. 5/6.
Graeber. Therap. Monatsh. 1887.
Gundobin. Jahrb. f. Kinderheil. Bd. 35. 1893. S. 187.
Hayem. Du sang etc. Paris 1889.
Heidenhain. Pflügers Arch. 1888. Suppl. S. 76.
Hirt. Müllers Arch. 1856. S. 174.
Hoffmeister. Arch. f. exp. Path. Bd. 22. 1887.
Horbaczewski. Sitzungsber. d. kais. Akad. d. Wiss. Wien. Bd. 100. 1890. Abt. III.
Klein. Volkmanns Samml. klin. Vortr. Nr. 87. 1893.
Kossel. Dtsch. med. Wochenschrift. 1894. S. 146.
Landois. Lehrbuch der Physiologie des Menschen. Wien 1893.
Leber. Fortschr. d. Medizin. 1888. S. 460.
Lilienfeld, L. (1). Zeitschr. f. physiolog. Chemie. Bd. 20. 1895. S. 155. — Derselbe (2). Verhandl. d. physiolog. Gesellsch. in Berlin. 23. 10. 1891.
v. Limbeck. Zeitschr. f. Heilk. Bd. X.
Livierato. Dtsch. Arch. f. klin. Med. Bd. 53. 1894. S. 303.
Löwit. Sitzungsber. d. kaiserl. Akad. d. Wiss. Wien. Bd. 92. 1885. Abt. III.
Massart u. Bordet. Extrait du journal publ. Bruxelles 1890. Febr.
Metschnikoff. Pathologie comparée de l'inflammation. 1892.
Moleschott. Wien. med. Wochenschr. 1854. Nr. 8.
Neusser. Wien. klin. Wochenschr. 1893. Nr. 3/4.
v. Noorden. Zeitschr. f. klin. Med. Bd. 20. 1892.
Nikiforoff. Zieglers Beiträge. Bd. 8. 1890. S. 400.
Pohl. Arch. f. exp. Path. Bd. 25. 1889. S. 51.
Posner, C. Verhandl. d. Kongr. f. inn. Med. 1893. S. 292.
Pruß. Ref. im Centralbl. f. inn. Med. 1887. S. 469.
Rieder. Beiträge zur Kenntnis der Leukocytose usw. Leipzig 1892.
Roemer. Virch. Arch. Bd. 128. 1892. S. 98.

Sacharoff. Arch. f. mikr. Anat. Bd. 45. 1895. S. 370.
Salomon, G. Deutsche med. Wochenschr. 1877. Nr. 8.
Schmidt, Ad. Verhandl. d. Vereins f. inn. Med. 1893. S. 263.
Schmidt, Alexander. Zur Blutlehre. Leipzig 1892.
Schultze, Max. Arch. f. mikr. Anatomie. Bd. I. 1865. S. 38.
Schulz, Georg. Dtsch. Arch. f. klin. Med. Bd. 51. 1893. S. 234.
Virchow. 1. Gesammelte Abhandl. zur wissensch. Med. 1856. — 2. Cellularpathologie. Berlin 1871. — 3. Virch. Arch. Bd. 5.
Weintraud. Centralbl. f. inn. Med. 1895. Nr. 18.
Weiß, Julius. Jahrb. f. Kinderheilk. N. F. Bd. 35. 1893. S. 146.
Werigo. Annal. de l'inst. Pasteur. 1892. S. 478.
Wharton, Jones. Philos. Transact. 1846. S. 64.
Zappert. Zeitschr. f. klin. Med. Bd. 23. H. 3/4.
Zenoni. Zieglers Beitr. Bd. 16. 1894. S. 537.
Zuntz u. Schumburg. Deutsche militärärztl. Zeitschr. 1895. — Spezielles über die Blutbefunde hierbei s. Diss. von Fr. Toruow: Blutveränderung durch Märsche. Berlin 1895.

Neuere Literatur.

Achalme. Recherches sur la présence de ferments solubles dans le pus. Compt. rend. de la Soc. de Biol. 1899. S. 568.
Arneth. 1. Die neutrophil. w. Blutk. Jena 1904. — 2. Leukocytose d. Schwangerschaft, Geburt, bei Neugeborenen. Arch. f. Gynäkol. Bd. 74. H. 1. — Neutroph. Zellen bei Infektionskrankh. Münch. med. Wochenschr. 1904. Nr. 25 u. 45. — 4. Agonale Leukocytose. Ibid. Nr. 27. — 5. Die kachekt. Leukocytose. Zeitschr. f. klin. Med. Bd. 54. 1904. H. 3 u. 4. — 6. Bei Tuberkulose u. Tuberkulinkur. Münch. med. Wochenschr. 1905. Nr. 12. — 7. Dasselbe Thema. Monographie. Leipzig 1905. U. a.
Arnold. (2) Über Granulafärbung usw. Virch. Arch. Bd. 159. S. 101. — (3) Über Fettkörnchenzellen usw. Ibid. Bd. 163. 1900. S. 1. — (4) Über Siderosis u. siderof. Zellen. Ibid. Bd. 161. 1900. S. 284.
Ascoli u. Esdra. Refer. i. Centralbl. f. inn. Med. 1898.
Askanazy. Leukocyten. Referat aus der Naturf. Vers. 1904 u. Münchener med. Wochenschr. 1904.
Askoli. Entstehung d. eosinophilen Zellen. Fol. haematol. Bd. I. 1904. Nr. 12.
Aubertin u. Beaujard. Compt. rend. de la Soc. de Biolog. 4. Févr. 1905.
Banti. Archivio di Fisiologia. Genua 1904.
Bauer, E. Leukocytose nach Terpentininjektionen. Dissert. Bern 1898.
Becker. Deutsche med. Wochenschr. 1901. S. 752.
Benda. Verhandl. d. physiol. Gesellsch. zu Berlin. 24. Januar 1896.
Best. Über Glykogen bei Entzündung u. Eiterung. Zieglers Beitr. Bd. 33. 1903.
Biedl u. Decastello. Über Änderungen des Blutbildes nach Unterbrechung des Lymphzuflusses. Pflügers Arch. Bd. 86. 1901. S. 259.
Bettmann. Die prakt. Bedeutung der eosinophilen Zellen. Volkmanns Sammlung klin. Vortr. Nr. 266. 1900.
Blumenthal, R. Recherch. expér. sur la génèse des cell. sang. Bruxelles 1904.
Brandenburg. Über die Reaktion der Leukocyten auf die Guajaktinktur. Münch. med. Wochenschr. 1900. Nr. 6.
Buchanan. Journ. of pathol. and bacteriol. 1897. Vol. 4. S. 242.
Burian u. Schur. Verdauungshyperleukocytose. Wiener klinische Wochenschrift. 1897. Nr. 6.

Carton. Annal. de gynékol. et de l'obstetr. T. IX. 1903. S. 161.
Charles, Jacques. Du rôle des leucocytes dans l'absorption etc. Fol. haematol. 1905. Nr. 4.
Cleon, Hiffard u. White. The journ. of experim. med. New York 1898. Nr. 6.
Crescenzi. Lo sperimentale. 1904.
Czerny. Zur Kenntnis der glykogenen und amyloiden Entartung. Arch. f. exper. Pathol. Bd. 31. 1893.
Dieballa. Über einen mit Lymphomatose einhergehenden Fall von Sareoma multiplex cutis. Wiener klin. Wochenschr. 1897. Nr. 22.
Dominici. Des élémcnts basophiles dc la moëlle osseuse. Bull. de la Soc. de biologie. 1899. S. 721.
Ehrlich-Lazarus. Die Anämie.
Erben. Über die Ursaehe der Peptonbildung im leukäm. Blute. Zeitschr. f. Heilk. Bd. 24. 1903. S. 70.
Erdély. Zeitsehr. f. Biologie. Bd. 46. S. 119.
Federmann s. Kap. Eiterungen, Sepsis.
Flesch u. Schoßberger. Neutrophiles Blutbild bei Infektionskrankheiten. Jahrb. f. Kinderheilk. Bd. 12. 1905. H. 3.
Frese. Dt. Areh. f. klin. Med. Bd. 68. S. 387.
Goldberger u. Weiß. Die Jodreaktion im Blute usw. Wiener klin. Woehenschr. 1897.
Grawitz, E. Die farblosen Zellen des mensehl. Blutes. Naturforscherversammlung. Breslau 1904.
Grawitz, E. u. Grüneberg. Die Blutzellen im ultravioletten Lichte. Leipzig 1906.
Grohé. Über das Verhalten des Knoehenmarkes in verschiedenen Krankheitszuständen. Berl. klin. Woehensehr. 1881. Nr. 44 u. 1884 Nr. 15.
Grouveu. Über die eosinoph. Zellen der Sehleimhaut des Respirationstraktus. Diss. Bonn 1895.
Grünwald. Eine neue Art von Elementarkörnchen im Blute usw. Centralbl. f. inn. Med. 1899. S. 777.
Galland zit. bei Löwit.
Hahl. Arch. f. Gynäkol. Bd. 67. 1902.
Haedieke. Die Leukocyten als Parasiten der Wirbeltiere. Monographie. Landsberg a. W. 1905.
Hannes. Schweißausbruch und Leukocytose. Centralbl. f. inn. Med. 1901. Nr. 34.
Heineke. Experim. Einwirk. d. Röntgenstrahlen auf das Knochenmark. Grenzgeb. d. Med. u. Chir. Bd. 14. 1904 u. Zeitschr. f. Chir. Bd. 78. 1905. S. 196.
Helber u. Linser. Experim. Einwirk. der Röntgenstrahlen auf das Blut usw. Dt. Areh. f. klin. Med. Bd. 83. 1905 u. Münch. med. Wochensehr. 1905. Nr. 15.
Helly. Zieglers Beitr. Bd. 37. 1905. S. 171.
Hiller. Morphol. d. neutroph. Leukoc. Fol. haematol. 1904 u. Dissert. Kiel 1905.
Hirschberg, A. Über die jodophile Substanz des Blutes. Dissert. Berlin 1904.
Hirsehfeld, H. 1. Zur Kenntnis der Histogenese der granul. Knochenmarkszellen. Virch. Areh. Bd. 153. S. 335. — 2. Berl. klin. Wochschr. 1901. Nr. 29. — 3. Myeloide Umwandlung d. Milz. Berl. klin. Wochenschr. 1902. S. 701.
Hofbauer. 1. Über das Vorkommen jodophiler Leukocyten bei Blutkrankheiten. Centralbl. f. inn. Med. 1900. Nr. 6. — 2. Zur Physiologie des Puerperium. Monatssehr. f. Geburtsh. u. Gynäk. 1897. Suppl.
Japha. Jahrb. f. Kinderheilkunde. N. F. Bd. 52. S. 242.
Jolles. Beitr. z. Kenntnis d. Blutfermente. Münch. med. Wochenschr. 1904. Nr. 47.

Jolly. Sur les mouvements amœboides des globules blancs du sang dans la leukémie. Compt. rend. de la soc. de biol. X. série V. 1898.

Kaminer. Leukocytose u. Jodreaktion in Leukocyten. Deutsche med. Wochenschr. 1899. Nr. 15.

Kanthak u. Hardy zit. bei Löwit.

Klein, St. 1. Die Herkunft und die Bedeutung der Eosinophilie der Gewebe und des Blutes. Centralbl. f. inn. Med. 1899. Nr. 4/5. — 2. Über die Reaktion der Leukocyten auf Guajaktinktur. Fol. haemat. 1904. Nr. 2.

Kurpjuweit. Dt. Arch. f. klin. Med. Bd. 80. 1904. S. 168.

Leber. Die Entstehung der Entzündung. Leipzig 1891.

Levaditi. Über Lymphocytengranula. Virch. Arch. Bd. 180. S. 436.

Lewis zit. bei Weidenreich.

Loewy u. Richter. Zur Biologie der Leukocyten. Virch. Arch. Bd. 151. 1898. S. 220.

May u. Grünwald. Centralbl. f. inn. Med. 1902. Nr. 11. — Dt. Arch. f. klin. Med. Bd. 70. 1904. S. 468.

Metschnikoff. Immunität bei Infektionskrankheiten. Jena 1902.

Meyer, E. Münch. med. Wochenschr. 1903. Nr. 35.

Meyer, Karl. Die klin. Bedeutung d. Eosinophilie. Berlin 1905.

Michaelis, L., u. Wolff, A. 1. Dtsch. med. Wochenschr. 1901. S. 651. — 2. Über Granula in Lymphocyten. Virch. Arch. Bd. 167. S. 151.

Milchner u. Mosse. Behandlung d. Blutkrankh. mit Röntgenstrahlen. Berl. klin. Wochenschr. 1904. Nr. 49.

Monatscheff. Arch. f. Gynäkologie. Bd. 36.

Mosse. Neutrophile Granulationen. Berl. klin. Wochenschr. 1903. Nr. 32.

Muir. On the relations of the bone-marrow to leucocyte production and leucocytosis. Journ. of path. and bact. 1901. Febr.

Müller, H. F. Über Mitose an eosinophilen Zellen. Arch. für experim. Pathol. Bd. 29. 1891. S. 221.

Müller, Joh. Münch. med. Wochenschr. 1904. Nr. 38.

Naegeli. 1. Über rotes Knochenmark u. Myeloblasten. Deutsche med. Wochenschr. 1900. Nr. 18. — 2. Dt. Arch. f. klin. Med. Bd. 67. S. 279.

Neumann, E. Hämatol. Studien. Virch. Arch. Bd. 174. 1903.

Nothnagel. Über eine eigentümliche perniziöse Knochenerkrankung. Virchows Festschrift. 1891. Bd. II.

Pappenheim. 1. Von den gegenseitigen Beziehungen der verschiedenen farblosen Blutzellen zueinander. Virch. Arch. Bd. 159. 1900. S. 40. Bd. 160. S. 19 u. S. 307. — 2. Bd. 164. 1901. S. 374. — 3. Entstehung d. eosinoph. Zellen. Fol. haemat. 1905. S. 166. — 4. Atlas der menschl. Blutzellen. Jena 1905. — 5. Ferner zahlreiche Kritiken u. Referate in Folia haematol. 1904 u. 1905. — 6. Polemik gegen Türk. Ibidem 1905.

Porcile. Gazz. degli ospedali. 1900. Nr. 102.

Portier. Les oxydases dans la série animale. Thèse. Paris 1897.

Posner u. Rappaport. D. med. Wochenschr. 1905. Nr. 13.

Pröscher. Über experim. Erzeugung von eosinophilen Exsudaten. Fol. haematol. 1905. Nr. 8.

Reich. Glykogenreaktion des Blutes u. chirurg. Verwertbarkeit. Beitr. z. klin. Chir. Bd. 42. 1904.

Roger et Josué. La moëlle osseuse à l'état normal et dans les infections. L'œuvre méd.-chirurg. Nr. 21. 1899.

Rosin u. Bibergeil. Leukocyten bei vitaler Blutfärbung. Virch. Arch. Bd. 178. 1904. S. 478. — Berl. klin. Wochenschr. 1904. S. 49.
Rubinstein. Über die Veränderungen des Knochenmarkes bei Leukocytosis. Zeitschr. f. Med. Bd. 42. 1901. S. 161.
Sabrazès. Hématologie clinique. Paris 1900.
v. Schuhmacher. Arch. f. mikrosk. Anat. Bd. 54. 1899.
Schur. Wiener klin. Wochenschr. 1900. S. 1097.
Schur u. Loewy. Über das Verhalten des Knochenmarkes in Krankheiten usw. Zeitschr. f. klin. Med. Bd. 40. 1900. S. 412.
Schridde. 1. Leukocytenkörnelung. Centralbl. f. Physiol. Bd. 19. 1905. Nr. 2 u. Centralbl. f. allg. Pathol. Bd. 16. 1905. S. 19. u. Münch. med. Wochenschr. 1905. Nr. 26. — 2. Emigration d. Lymphocyten. Münch. med. Wochenschr. 1905. Nr. 39.
Schwarz. Zur Cytogenese d. Zellen d. Knochenmarkes. Wiener klin. Wochenschr. 1901. Nr. 42.
Scipiades. Beitr. zur Physiol. d. Blutes der Neugeborenen. Arch. f. Gynäkologie. Bd. 70. 1903.
Selinoff. Arch. des scienc. biol. T. X. 1903.
Sorochowitsch. Zeitschr. f. klin. Med. Bd. 51. 1903.
Sherrington zit. bei Löwit.
Stutz. Über eosinophile Zellen in der Schleimhaut des Darmkanals. Diss. Bonn.
Teichmüller. Das Vorkommen und die Bedeutung der eosinophilen Zellen im Sputum. Dt. Arch. f. klin. Med. Bd. 60. 1890. S. 572.
Tarchetti. La clinica medica Italiana. 1900. (Jodreaktion.)
Türk. Vorles. über klin. Hämatologie. Wien 1904.
Vaustenberghe u. Breton. Leucocytose digestive. L'écho médic. 1905. Nr. 38.
Weidenreich. Entstehung der eosinoph. Zellen. Fol. haematol. 1905. Nr. 3 und Anat. Anz. Bd. 20. 1901. Nr. 7.
Weintraud. Centralbl. f. inn. Med. 1895. Nr. 18.
Werigo u. Jegunow. Das Knochenmark als Bildungsort des zirk. Blutes. Pflüg. Arch. Bd. 84. S. 451.
Wild. Arch. f. Gynäkol. Bd. 53. 1897.
Winternitz. Arch f. exper. Pathol. u. Pharm. Bd. 36. 1895.
Wolff, A. 1. Gibt es eine aktive Lymphocytose? Deutsche Ärztezeitg. 1901. Nr. 18. — 2. Glykogenreaktion. Berl. klin. Wochenschr. 1901. Nr. 34 u. 1903. Nr. 17. — 3. Milzmetaplasie. Berl. klin. Wochenschr. 1902. S. 840.
Zangemeister u. Meisel. Münch. med. Wochenschr. 1903. Nr. 16.
Zangemeister u. Wagner. Die Zahl der Leukocyten von Schwangeren, Gebärenden usw. Dt. med. Wochenschr. 1902. Nr. 31.
Zietschmann. Internat. Monatschr. f. Anat. u. Phys. Bd. 22. 1905.
Zollikofer. Zur Jodreaktion der Leukocyten. Dissert. Bern 1899.

XI. Kapitel.

Die Blutplättchen.

Die Blutplättchen stellen kleine kontraktile farblose Elemente im Blute dar, in der Größe von ca. 3 μ im Durchmesser; sie ordnen sich häufig in Konglomeraten an und erscheinen daher oft als kleine traubenförmige Häufchen oder Zylinder zusammengeballt.

Die Zählungen derselben haben sehr verschiedene Resultate ergeben. Afanassiew fand 2—300000, Fusari 180—250000, Pruß 500000 im Kubikmillimeter, Helber neuerdings in einer besonderen, von Zeiß hierfür konstruierten Zählkammer auf 200000—250000 im Kubikmillimeter, doch sind derartige Zählungen wegen der Neigung zur Konglutination und wegen schneller Schwankungen der normalen Zahlen nur mit Vorbehalt zu betrachten.

Diese Körperchen sind, wie E. Schwalbe angibt, zuerst von Fr. Arnold (1845) beobachtet, später (1846—48) von Zimmermann als „Elementarkörperchen“ oder „Elementarbläschen“ aus dem Lymphgefäßsystem hergeleitet und für Vorstufen der roten Zellen gehalten worden. Im Jahre 1865 wurden sie von Max Schulze genauer beschrieben, später von Bizzozero als „dritter Formbestandteil des Blutes“, von Hayem als „Hämatoblasten“ bezeichnet. Neuerdings hat Dekhuyzen den Namen „Thrombocyten“ vorgeschlagen wegen der Beziehung der Plättchen zur Gerinnung, doch halte ich diesen Namen nicht für richtig, da die Beziehungen der Plättchen zur Gerinnung noch keineswegs ganz klar sind, und da die Plättchen keine Zellen sind, also auch nicht als Thrombo„cyten“ etwa den Leukocyten gleichzustellen sind.

Untersuchungsmethoden. Die Plättchen sind im frischen Blutströpfchen bei starker Vergrößerung als farblose Gebilde zwischen den Zellen besonders leicht daran zu erkennen, daß die Fibrinfäden, welche in jedem Präparate bei längerem Stehenlassen auftreten, besonders reichlich an den Plättchen zusammenlaufen.

Vitale oder richtiger postvitale Erscheinungen lassen sich an den Plättchen nach einer, von Deltjen angegebenen Methode studieren. Zu einer klar filtrierten Agarlösung setzt man 0,6 g NaCl auf 100 ccm, ferner 6—8 ccm einer 10%igen Lösung von $NaSO_3$ und 5 ccm einer 10%igen Lösung von K_2HPO_4. Die Agarlösung muß klar sein. Man gießt ein wenig davon auf einen Objektträger und läßt erstarren, darauf schneidet man einen schmalen Streifen aus, breitet ein kleines Blutströpfchen darauf aus, das man mit einem Deckglas bedeckt.

Von Rosin und Bibergeil sind die Plättchen mit ihrer auf S. 18 angebenenen postvitalen Färbemethode im hohlen Objektträger untersucht worden. Von Puchberger wird empfohlen, eine alkoholische Lösung von Brillantkresylblau am Deckglas anzutrocknen, auf der gefärbten Seite ein Blutströpfchen aufzufangen und dasselbe direkt auf den Objektträger zu bringen.

An fixierten Präparaten eignen sich alle basischen Farbstoffe zur Färbung der Plättchen, jedoch in verschiedenem Maße. So ist das Methylenblau vortrefflich geeignet, Methylgrün dagegen wenig. Ausgezeichnete Bilder geben die sämtlichen oben geschilderten Azurfärbungen, an ihrer Spitze die Romanowski-Ziemannsche Färbung.

Entstehung der Plättchen.

Die Ansichten über die Entstehung und Bedeutung dieser Gebilde schwanken bis zum heutigen Tage. Von den älteren Anschauungen der zahlreichen Autoren abgesehen, welche neben roten und farblosen Zellen im Blute kleine unregelmäßige Gebilde bemerkten und ihnen die allerverschiedenste Bedeutung unterlegten, kommen heute nur noch drei Theorien über die Entstehung dieser Gebilde in Frage, wonach dieselben 1. als präformierte Gebilde im Blute kreisen und einen selbständigen Entwickelungsgang haben, 2. Produkte zerfallener Leukocyten sind oder 3. aus den roten Blutkörperchen herstammen.

Vertreter **der ersteren Ansicht,** daß die Plättchen selbständige Gebilde neben den roten und farblosen Zellen des Blutes seien, waren besonders Bizzozero und Laker, welche die Plättchen im zirkulierenden Blute des Fledermausflügels beobachteten, doch macht E. Schwalbe mit Recht geltend, daß diese Beobachtung durchaus nicht gegen die Annahme spräche, daß diese Gebilde tatsächlich Zerfallsprodukte seien. Auch die Beobachtungen von Mondino und Sala über Teilungsvorgänge an den Plättchen werden von Schwalbe dahin interpretiert, daß es sich dabei nicht um eine Vermehrung, sondern lediglich um einen Zerfall handle.

Neuerdings sind, von ganz verschiedenen Untersuchungsergebnissen ausgehend, Deetjen, Dekuyzen, Kopsch, Argutinsky, Petrone,

Sacerdotti und Puchberger für die selbständige Natur der Plättchen eingetreten. Deetjen, Kopsch, Dekhuyzen u. a. nehmen einen echten Zellkern bei den Plättchen als vorhanden an; ferner schließt Deetjen aus amöboiden Bewegungen derselben auf ihre Zellnatur; Puchberger und Petrone führen im wesentlichen färberische Eigentümlichkeiten gegen die Abstammung dieser Gebilde von roten Blutkörperchen ins Feld.

Demgegenüber macht Schwalbe darauf aufmerksam, daß noch niemand eine Vermehrung dieser Plättchen durch Teilung nach Art wirklicher Zellen gesehen hat, und daß auch der Beweis für die Existenz eines Kernes nicht erbracht ist. Schwalbe weist auf die Beobachtung von Arnold hin, der zwar ebenfalls wie Bizzozero Plättchen im zirkulierenden Blute beobachtete, daß aber, je schonender man verfährt, desto weniger Plättchen dabei zu beobachten sind, während bei Zerrungen und Quetschungen der Gefäße, auch nach Beobachtungen von Löwit zahlreichere Plättchen auftreten. Löwit fing Blut unter Ricinusöl auf, um jede Läsion der austretenden Blutzellen zu verhindern, und fand hierbei tatsächlich, daß Plättchenbildungen nicht auftraten.

Die photographischen Aufnahmen von Grüneberg und mir zeigen bei feinster Differenzierung durch ultraviolettes Licht keine Spur einer zelligen Struktur, sondern nur eine unregelmäßige fadenartige Zusammensetzung. Die von Deetjen beobachtete amöboide Bewegung spricht an sich nicht für die Zellnatur der Plättchen, da auch sonstige unselbständige Protoplasmateile kontraktil sind, wie man das seit langem an den Bröckeln der roten Blutzellen bei schweren Anämien, den sog. „Krüppelformen“ kennt.

Die Ansicht von Hayem über die selbständige Entwicklung dieser Gebilde, die er als Hämatoblasten bezeichnet, zu roten Blutkörperchen ist schon auf S. 108 erwähnt. Augenscheinlich sind Hayems Hämatoblasten etwas ganz anderes als die Plättchen aller anderen Autoren.

Die zweite Ansicht, daß die Plättchen aus zerfallenen Leukocyten, und zwar vornehmlich aus der Kernsubstanz hervorgehen, wird von Lilienfeld, Hauser, Howell a. a. vertreten, wofür besonders die Angabe von Lilienfeld, daß die Plättchen aus Nukleinsubstanz bestehen sollen, ebenso wie gewisse färberische Eigentümlichkeiten der Plättchen sprechen. Franz Müller beschreibt speziell die Entstehung der Plättchen aus den Kernen oxyphiler Zellen.

Die Mehrzahl der Autoren vertritt heute **die dritte Annahme,** daß die Plättchen aus den roten Blutkörperchen stammen, und nur über den Modus dieser Abstammung bestehen noch Differenzen.

Wie zuerst von Bremer, später von Wlassow, Maximow, Pappen-

heim und besonders eingehend von H. Hirschfeld nachgewiesen wurde, treten in einzelnen roten Blutkörperchen endoglobuläre Körperchen auf, welche aus den Blutkörperchen austreten, und zwar, wie einige annehmen, in der Einzahl, wie Hirschfeld angibt, auch zu mehreren, wobei nach dieses Autors Angabe das Blutkörperchen immer zugrunde geht.

Preisich und Heim glauben im Knochenmarke Übergänge von Erythroblasten zu blutplättchenhaltigen Erythrocyten gefunden zu haben.

Auffällig ist, daß diese endoglobulären Körperchen der Erythrocyten eine ausgesprochene Basophilie zeigen im Gegensatz zu der oxyphilen Färbung des Erythrocyten selbst. Dieses Verhalten wird von Pappenheim für einen indirekten Beweis der von Neumann, Kölliker, Israel und Pappenheim vertretenen Anschauung über den Kernschwund in den Erythroblasten angesehen (vgl. S. 106). Hiernach kommt die Entkernung nicht durch eine Ausstoßung des Kerns, sondern durch endoglobuläre Auflösung, Karyolyse zustande, und als Produkte des Chromatolyse sieht Pappenheim diese, aus den Erythrocyten austretenden Plättchen an, die in dem kernlosen Blutkörperchen als Reste der Kernsubstanz — Nukleoide — enthalten sind.

Für diese Ansicht würde besonders die Tatsache sprechen, daß die meisten Blutplättchen eine exquisite Chromatinfärbung (nach Ziemann gefärbt) annehmen.

In ganz anderer Weise erklärt Weidenreich im Verfolg seiner oben (S. 111) angeführten Anschauungen über die Struktur der Erythrocyten die Entstehung dieser Gebilde. Nach Weidenreich sind die Nukleoide, welche die basophile Färbung bevorzugen, nichts anderes als die Membranblätter, die im zentralen Teile des Blutkörperchens in doppelter Lage aufeinanderliegen und wenig oder kein Endosoma (oxyphiles Hb) zwischen sich fassen. Nach Weidenreich sind die Blutplättchen abgeschnürte Oberflächenpartien der Blutkörperchen und bestehen dementsprechend meist aus Membransubstanz mit basophilem Charakter, das Nukleoid ist nur die falsch gedeutete zentrale Depression, die, weil sie wesentlich aus den beiden Membranblättern besteht, die gleiche Farbe annimmt.

Es ist nicht zu leugnen, daß diese Anschauung viel Bestechendes hat. Mag man aber dieser oder der Nukleoidtheorie beipflichten, so ist in beiden Fällen leicht verständlich, daß Reste von Hämoglobin in einem Teile der Plättchen zu konstatieren sind, und es scheint mir nicht richtig, eine Unterscheidung zwischen Plättchen mit und solchen ohne Hämoglobin zu machen, wie das verschiedentlich geschehen ist.

In anderer Weise fassen Arnold und sein Schüler Determann und E. Schwalbe die Entstehung der Plättchen aus den Erythrocyten

auf. Nach Arnold kann an den roten Blutkörperchen erstens eine „Plasmorhexis“ eintreten, wobei ein Austritt oder eine Abschnürung kleiner rundlicher Partikel von den roten Zellen stattfindet (Taf. IV, Fig. 6), zweitens eine „Plasmoschise“, ein Zerfall der Blutkörperchen in scheibenförmige Gebilde, die mit den Plättchen völlig identisch sind, während als Plasmolyse der Austritt gelöster Substanzen verstanden wird, in dessen Gefolge „Blutkörperchenschatten“ zurückbleiben, wie auch sonst schon angenommen wurde.

Pappenheim dagegen hält diese Abschnürungsprodukte, wie sie besonders Determann abbildet, für keine Plättchen, sondern für Mikrocyten, während Weidenreich auch derartige Abschnürungsprodukte, sofern sie aus basophiler Membransubstanz bestehen, den Plättchen zurechnet.

Eisen hält die Plättchen des Blutes für verschiedener Herkunft und unterscheidet zwischen „echten“ und „falschen“ Blutplättchen. Die echten Plättchen, welche er „Plasmocyten“ nennt, bestehen aus den Centrosomen und Sphären sowohl der Erythroblasten, wie anderer kernhaltiger Zellen, welche sich selbständig von der Kernsubstanz getrennt haben, die falschen Plättchen stammen von zerfallenen roten und farblosen Zellen, sowie von Fibrin- und Globulinniederschlägen.

Auch Löwit hielt die Plättchen für Globulinkörper, die aus dem Blutplasma ausgefällt oder aus den Leukocyten entstanden seien.

Als Ergebnis zahlreicher eigener Untersuchungen scheint mir hervorzugehen, daß die Entstehung der als Blutplättchen anzusprechenden Gebilde keine einheitliche ist, daß in erster Linie an ihrer Abstammung von Kernsubstanz festgehalten werden muß, und daß diese Substanz sowohl aus den roten, wie aus den farblosen Zellen stammen kann, eine Ansicht, die auch von E. Schwalbe vertreten wird.

Besonders bei Studien am leukämischen Blute bin ich zu der Überzeugung gekommen, daß die manchmal in ganz außerordentlicher Massenhaftigkeit vorhandenen Plättchen den sehr fragilen und zerfließenden Kernen gewisser Leukocytenformen entstammen, und es ist schließlich auch die Möglichkeit ihrer Entstehung aus Eiweißniederschlägen nicht ganz von der Hand zu weisen.

Die Bedeutung der Plättchen ist, abgesehen von der Anschauung, daß es sich um bedeutungslose amorphe Eiweißniederschläge handelt, seit langem in ihrer Beziehung zu dem Phänomen der Gerinnung des Blutes gesucht worden. Besonders eingehend wurde ihr Einfluß bei der Thrombenbildung in abgeschnürten Gefäßen durch

Eberth und Schimmelbusch studiert, und eine ausführliche historische Darstellung dieser ganzen Frage hat neuerdings E. Schwalbe in seinem Werke über Blutgerinnung gegeben, auf das für Spezialstudien verwiesen werden muß.

Schwalbe wies experimentell nach, daß mit der Gerinnung des Blutes Zerfallserscheinungen an den roten Blutkörperchen verbunden sind, und daß da, wo diese Abschnürungsvorgänge von den roten Zellen in vermehrtem Maße erscheinen, Gerinnung zustande kommt, während bei Zusatz von Stoffen zum Blute, welche die Gerinnung aufheben, diese Erscheinungen an den roten Zellen nicht auftreten.

Spricht somit vieles für die nahen Beziehungen der Plättchenbildung zur Gerinnung, so muß doch andererseits auf die in der Praxis täglich zu machende Beobachtung hingewiesen werden, daß gerade bei solchen Krankheiten, die mit massenhafter Plättchenbildung einhergehen, die Blutgerinnung häufig auffällig verlangsamt ist. Am markantesten ist dies bei der Leukämie der Fall, aber auch bei anderen schweren Anämien, und es läßt sich dieser Widerspruch gegenüber den physiologischen Experimenten nicht dadurch beseitigen, daß man die Plättchenbildung bei diesen Krankheiten nur auf die Leukocyten zurückführt, während Schwalbe den Zerfallsprodukten der roten Zellen den Hauptanteil an der Gerinnung vindiziert, da bei vielen schweren Anämien sicher der Hauptanteil der Plättchen aus den roten Zellen stammt.

Eine andere Frage, ob die Ausstoßung der Plättchen aus den Erythrocyten ein Reinigungsprozeß dieser Zellen sei, wie Neumann annimmt, ist nach Pappenheim zurzeit nicht sicher zu beantworten, doch neigt dieser Autor mehr zu der Ansicht, daß der ganze Vorgang eine Degeneration darstelle und den definitiven Untergang der Zelle einleite.

Hämokonien.

Schließlich sind hier noch Formbestandteile allerfeinster Art zu erwähnen, die H. F. Müller mit dem Namen „Hämokonien“, „Blutstäubchen“ belegt, die aber sicher keine besondere Stellung beanspruchen können, sondern lediglich als Zerfalls- oder Resorptionsprodukte verschiedener Herkunft aufzufassen sind.

Diese Gebilde treten bei Untersuchung mit kurzwelligen (ultravioletten) Strahlen in den Photogrammen als runde, wenig lichtdurchlässige Gebilde im Plasma zwischen den Blutzellen deutlich hervor, liegen zum Teil auch auf den Blutzellen, oder sind ihnen angelagert.

Literatur.

Affanassiew. Dt. Arch. f. klin. Med. Bd. 35. 1884. S. 217.

Arnold. Über die Herkunft der Blutplättchen. Centralbl. f. allg. Pathol. Bd. 8. 1897 u. 1899.

Argutinsky. Zur Kenntnis der Blutplättchen. Anat. Anz. Bd. 19. 1901. Nr. 21.

Bizzozero. Über einen neuen Formbestandteil des Blutes. Virch. Arch. Bd. 90. 1882.

Bizzozero u. Torre. Über die Entstehung der roten Blutk. Ibidem. Bd. 95.

Bremer. Über die Herkunft u. die Bedeutung der Blutplättchen. Centralbl. f. d. med. Wissensch. 1894.

Deetjen. Unters. über die Blutplättchen. Virch. Arch. Bd. 164. 1901. S. 239.

Dekhuyzen. Über die Thrombocyten. Anat. Anz. Bd. 19. 1901. Nr. 21.

Determann. Klin. Untersuchungen über Blutplättchen. Dt. Arch. f. klin. Med. Bd. 61. S. 365.

Eberth u. Schimmelbusch. Die Thrombose. 1888.

Eisen. On the blood-plates of the human blood etc. Journ. of morphology. Vol. XV. Nr. 3. 1899. Boston.

Engel. Zur Entstehung der körperlichen Elemente des Blutes. Arch. f. mikrosk. Anat. Bd. 42. 1893.

Fusari. Ref. im Centralbl. f. inn. Med. 1887. Nr. 45.

Hauser. Zieglers Beiträge. Bd. 15 u. Centralbl. f. allg. Path. 1899.

Hayem. Du sang etc. Paris 1889.

Heinz. Über Blutschädigungen und deren Folgen. Verhandl. d. pathol. Gesellsch. Bd. 2. 1900. S. 387.

Helber. Dt. Arch. f. klin. Med. Bd. 81. 1904. S. 316.

Hirschfeld, H. Über die Entstehung der Blutplättchen. Virch. Arch. Bd. 166. 1901. H. 2.

Howell. Journ. of morphology. Boston. Bd. IV. 1890.

Kopsch. Anat. Anzeiger. Bd. 19. 1901. Nr. 21.

Laker. Virch. Arch. Bd. 116.

Lilienfeld, L. 1. Zeitschr. f. physiolog. Chemie. Bd. 20. 1895. S. 155. — 2. Verhandl. d. physiolog. Gesellsch. in Berlin. 23. 10. 1891.

Löwit. Zieglers Beitr. Bd. V u. Virch. Arch. Bd. 117.

Maximow. Über die Struktur und Entkernung der roten Blutk. Hist. Arch. f. Anat. 1899.

Mondino u. Sala. Arch. ital. de biologie. Bd. 12.

Müller, H. F. Über einen bisher nicht beobachteten Formbestandteil des Blutes. Centralbl. f. allg. Path. Bd. 7. 1896. S. 529.

Pappenheim. Münch. med. Wochenschr. 1901. Nr. 24. (Demonstration.)

Petrone zit. nach Schwalbe: Die Blutplättchen s. u.

Preisich u. Heim. Über die Abstammung der Blutplättchen. Virch. Arch. Bd. 178.

Puchberger. Virch. Arch. Bd. 171. 1903.

Schneider. Blutplättchengenese. Virch. Arch. Bd. 174. 1903. S. 294.

Schwalbe, E. 1. Untersuchungen zur Blutgerinnung. Braunschweig 1900. — 2. Die Blutplättchen. Bericht in Lubarsch-Ostertags Ergebnissen. VIII. Jahrg. 1904. (Zusammenfassender kritischer Bericht mit ausführlichem Literaturverzeichnis.) Ferner: Verhandl. d. dtsch. pathol. Gesellsch. 1903.

Wlassow. Zieglers Beiträge. 1894.

III. Teil.

Die anämischen Zustände.

XII. Kapitel.

Über Anämien im allgemeinen.

Definition des Krankheitsbegriffes.

Unter Anämie (*a* privativum und *αἷμα* das Blut) verstand man ursprünglich einen Zustand von Blutleere; nach den heutigen Anschauungen wird durch diesen Begriff ganz im allgemeinen eine Verarmung des Blutes an einem oder mehreren seiner für die Erhaltung des Organismus wichtigsten Elemente ausgedrückt. Es bezeichnet also „Anämie“ eine Verschlechterung der Blutmischung ganz im allgemeinen. Wie gleich gezeigt werden wird, kann diese Alteration der Blutzusammensetzung in manchen Fällen nach einzelnen Richtungen hin und in anderen Fällen wiederum gleichzeitig kombiniert nach mehreren erfolgen. Es handelt sich demgemäß bei den verschiedenen Formen von Anämie um recht verschiedenartige Veränderungen der Blutmischung, welche im wesentlichen auf Herabsetzungen der Gesamtmenge, auf Veränderung des quantitativen Verhältnisses zwischen Blutzellen und Flüssigkeit und auf chemische Änderungen dieser beiden Komponenten hinauslaufen.

In den Arbeiten der älteren Ärzte finden sich diese Unterscheidungen durch die verschiedenen Nomenklaturen, wie Oligämie, Oligocythämie usw. deutlich ausgesprochen. In neuerer Zeit glauben manche, daß diese Unterschiede lediglich auf Schematisierung und einseitiger Auffassung beruhen, und gehen so weit, alle anämischen Zustände zusammenzufassen mit der Behauptung, daß die Merkmale der Anämie in Wasserzunahme des Blutes einerseits und Abnahme des Eiweißgehaltes andererseits bestehen. Diese Ansicht beruht auf der durchaus falschen Voraussetzung, daß die Zusammensetzung des Serum bis auf geringe Ausnahmen eine völlige Beständigkeit zeige. Die Blutflüssigkeit wird demgemäß bei dieser Auffassung nicht näher berücksichtigt und die ganze Pathologie des Blutes lediglich in Veränderungen der zelligen Elemente gesucht.

Ich halte es für notwendig, diese Anschauung gleich hier zu erwähnen. Dieselbe führt meines Erachtens unbedingt zu einem Rückschritt in der Erkenntnis; denn wenn man sich damit begnügt, die Zunahme des Wassergehaltes im Blute oder die Abnahme des Eiweißgehaltes zu konstatieren, so vereinfacht man ja gewiß die sonst so komplizierten Blutuntersuchungen, man verschließt sich aber auch damit völlig die Möglichkeit, tiefer in die pathologischen Verhältnisse des Blutes zu dringen, und ich hoffe, in den einzelnen Kapiteln zu zeigen, daß lediglich durch eine exakte gesonderte Untersuchung der einzelnen Komponenten des Blutes unsere Einsicht in die Genese und Bedeutung der Anämien, sowie in ihre Beziehungen zu Organerkrankungen vertieft werden kann.

Es dürfte daher zweckmäßig sein, um sich einen Überblick über die verschiedenen Richtungen zu verschaffen, in welchen sich anämische Veränderungen des Blutes abspielen können, eine kurze schematische Übersicht über die Möglichkeiten vorauszuschicken, welche hier in Frage kommen.

Die Veränderungen des Blutes bei Anämien.

1. **Das Blut kann ärmer an roten Blutkörperchen werden,** ohne daß die vorhandenen roten Blutkörperchen oder das Plasma in ihrer Zusammensetzung verändert sind. Das Volumen des Blutes ist in der Regel durch eine Zunahme der Plasmamenge wiederhergestellt. Man bezeichnet diesen Zustand als **Oligocythämie,** Verarmung an roten Blutkörperchen, und findet denselben sehr häufig unter den verschiedensten Bedingungen. Diese Form der Anämie ist daran zu erkennen, daß die Zahl der roten Blutkörperchen im Kubikmillimeter vermindert ist, daß der Hb-Gehalt oder das spezifische Gewicht oder der Trockenrückstand des Blutes in einer dieser Zahlverminderung entsprechenden Weise herabgesetzt sind, während das Serum die normale Zusammensetzung aufweist.

2. Die Zahl der roten Blutkörperchen kann innerhalb der physiologischen Breite liegen und das Serum die normale Konzentration zeigen, während **der Hämoglobingehalt des Blutes herabgesetzt** ist. Diese Form, welche demnach eine Inkongruenz zwischen Zahl und Färbekraft der roten Blutkörperchen aufweist, bezeichnet man demgemäß als **Oligochromasie** oder **Oligochromämie.**

3. **Die Blutflüssigkeit kann eine Verminderung des Eiweißgehaltes und Vermehrung des Wassergehaltes** zeigen, und zwar kann die Gesamtmenge derselben vermehrt oder vermindert sein. Hammerschlag schlägt vor, für diejenigen Formen der Anämie, bei welchen

die Herabsetzung des Eiweißgehaltes des Serum besonders hervorstechend ist, den Ausdruck **„Hydrämie“** zu reservieren, eine Auffassung, der ich ebenfalls beitreten möchte.

Ist die Zusammensetzung des Serum wenig alteriert, dagegen seine Gesamtmenge gegenüber dem Volumen der roten Blutzellen erheblich vermehrt, wie man dies z. B. als gewöhnlichen Befund bei Chlorotischen feststellen kann, so kann man dieses Verhalten des Blutes als **„Polyplasmie“** charakterisieren.

4. Es können **Kombinationen** dieser unter 1—3 aufgeführten Blutveränderungen eintreten, ganz besonders häufig derartig, daß der Gehalt an Blutkörperchen und der Eiweißgehalt des Serum gleichzeitig herabgesetzt sind, ferner daß gleichzeitig die Zahl der roten Blutkörperchen und ihre Färbekraft verringert sind, während auch das Umgekehrte vorkommt, daß die Zahl vermindert und der relative Hb-Gehalt erhöht ist.

5. **Eine Verminderung der Gesamtquantität des Blutes,** die man als **Oligämie** (im engeren Sinne) bezeichnet, kann unter verschiedenen Verhältnissen eintreten, und zwar unterscheidet man hier Zustände, in welchen das in seiner Gesamtmenge reduzierte Blut eine verdünnte Beschaffenheit hat — Oligaemia serosa — und andere, bei welchen die Zusammensetzung des einzelnen Tröpfchens dem Normalen entspricht — Oligaemia sicca. Diese Zustände sind, wie gleich hier bemerkt sei, am Krankenbette schwierig zu diagnostizieren; wir werden jedoch in einzelnen Kapiteln zeigen, welche Momente uns im gegebenen Falle auf die Annahme einer derartigen Verringerung des Gesamtblutes führen können.

Einteilung der Anämien.

Anämie im oben angegebenen allgemeinen Sinne kann, wie schon Immermann bemerkte, bei jeder mit Konsumption einhergehenden Krankheit eintreten, denn es ist klar, daß das Blut infolge seines innigen Zusammenhanges mit allen Geweben des Körpers durch Störungen in der Ernährung oder im Zellenleben dieses oder jenes Gewebes mehr oder minder in Mitleidenschaft gezogen werden muß. Wie schon oben erwähnt, können die Veränderungen der Blutmischung bei manchen Krankheitszuständen ungemein gering sein, so daß sie mit unseren Untersuchungsmethoden kaum sicher zu ermitteln sind; in anderen Fällen können sie durch gewisse Allgemeinzustände, wie z. B. Stauungsvorgänge verdeckt sein. Auf der anderen Seite gibt es gewisse Erkrankungen, bei welchen die Anämie in ganz besonders markanter Weise hervorzutreten pflegt, und welche schon seit langer Zeit den Ärzten wohl-

bekannt sind als „anämisierende Krankheiten“. Als wichtigste führe ich an die chronische Tuberkulose, die septischen Erkrankungen, die Malaria, die Syphilis, das Carcinom, gewisse Eingeweidewürmer (Anchylostumum und Bothriocephalus), ferner die chronischen Nierenentzündungen.

Bei allen diesen Krankheiten haben wir mehr oder minder sichere Anhaltspunkte, aus welchen wir uns die Verschlechterung der Blutmischung in ihrem Gefolge erklären können. So ergibt sich ohne weiteres die Anämie der Malariakranken aus der Zerstörung der Blutkörperchen durch die Parasiten, die Anämie der Krebskranken aus der Wirkung des Protoplasma zerstörenden Giftes dieser Neubildung, während bei anderen der genannten Krankheiten die Verhältnisse recht kompliziert liegen und zum Teil noch keineswegs sicher geklärt sind.

Gerade auf diesem Gebiete liegt meiner Ansicht nach das Hauptfeld der klinischen Hämatologie, d. h., es muß als wichtigste Aufgabe betrachtet werden, die schädigenden Wirkungen der verschiedenen Krankheitsprozesse auf das Blut zu studieren, und es liegt hier noch ein weites Feld der Tätigkeit vor uns. Bei der großen Schwierigkeit, welche die Deutung der Blutbefunde im allgemeinen bereitet, kann es uns nicht wundernehmen, wenn selbst bei so alltäglichen Erkrankungen, wie z. B. der Bleivergiftung, die Veränderungen des Blutes noch bis in die neueste Zeit Gegenstand lebhafter Kontroversen und durchaus ungeklärt waren, während wir uns in der letzten Zeit aus dem ganz konstanten Befunde der massenhaft auftretenden körnigen Degeneration in den roten Blutkörperchen mit Sicherheit haben davon überzeugen können, daß das Blei unzweifelhaft ein schweres Blutgift darstellt.

Diese Anämien im Gefolge bestimmter Organerkrankungen, infolge von Giftwirkung und parasitärer Infektion, welche man für gewöhnlich als „sekundäre“ oder „symptomatische“ Anämien bezeichnet, bilden in ihrer Entstehung und klinischen Bedeutung ein sehr umfangreiches Kapitel, welches täglich durch neue Untersuchungen erweitert und geklärt wird.

Um nun eine geordnete Übersicht über dieses große Gebiet der anämischen Zustände zu bieten, bedarf es einer Einteilung nach einem leitenden Prinzip, welches ermöglicht, einen klaren Einblick in das Wesen der Blutveränderungen unter den verschiedenen pathologischen Bedingungen zu gewinnen, wie wir dies in dem zweiten Teile dieses Buches bei den physiologischen Veränderungen versucht haben.

Man könnte eine derartige Einteilung nach verschiedenen Gesichtspunkten vornehmen, z. B. wie es meist geschehen ist, alle diejenigen Zustände gemeinsam besprechen, welche etwa zu einer Verringerung des Hb-Gehalts oder zu Leukocytose, oder zu gewissen chemischen Ver-

änderungen führen. Indes glaube ich, daß dieses Vorgehen nicht gerade die Übersichtlichkeit fördert, zumal wir wenig Krankeiten kennen, bei welchen sich die Änderungen der Blutmischung in einer einheitlichen Weise vollziehen. Ich habe deshalb geglaubt, diese Einteilung nach der Ätiologie der Blutverschlechterung vornehmen zu sollen; denn wenn hier auch noch vieles in Dunkel gehüllt ist, so läßt sich doch ohne Zwang die Beschaffenheit der Blutmischung in vielen Fällen aus der Art des schädigenden Prinzips ableiten, oder man kann wenigstens versuchen, in diese Wechselbeziehungen einzudringen.

„Anämie" ist ein ausgesprochener klinischer Begriff, d. h., ihre Erscheinungsformen sind nur am Lebenden mit voller Sicherheit zu erkennen, ein anatomisches Substrat ist in vielen Fällen gar nicht vorhanden, und selbst da, wo bei der Sektion eine Organveränderung gefunden wird, ist der Nachweis einer ätiologischen Beziehung dieser Organerkrankung zu der Blutverschlechterung nur durch klinische Untersuchung festzustellen.

Aber auch reaktive Veränderungen an der Matrix des Blutes, dem Knochenmarke, sind anatomisch oft selbst bei schweren Anämien nicht mit Sicherheit nachweisbar. Der Grund hierfür liegt schon in der großen Schwierigkeit, an der Leiche ein richtiges Urteil über die Beschaffenheit des Gesamtknochenmarkes zu erhalten, worauf schon oben (S. 99) hingewiesen wurde. Es ist z. B. aus dem erhaltenen Fettmarke in den langen Extremitätenknochen bei schweren Anämien noch nicht auf eine „Aplasie", d. h. funktionelle Inaktivität des Markes schlechthin zu schließen, bevor man die große Vielheit der dicken, platten und kurzen Knochen auf ihr Mark untersucht hat. Andererseits finden sich Inseln lymphoiden, d. h. funktionell reaktiven Markes häufig auch bei solchen Erkrankungen im Fettmarke eingesprengt, wo intra vitam keineswegs schwere Anämie bestanden hatte. Schließlich aber haben wir es klinisch in der Mehrzahl der Fälle überhaupt nicht mit so schweren Anämien zu tun, daß deutlich nachweisbare Reaktionen am Marke zu erwarten wären, und, wie erwähnt, zeigen große Gruppen von Anämie überhaupt keine primären Schädigungen der roten Blutzellen, sondern Verschlechterungen der Plasmazusammensetzung, so daß hier zunächst Reaktionen am Marke gar nicht zu erwarten sind.

Ich halte daher einen neueren Versuch von Pappenheim, die Anämien sämtlich als Knochenreizungen funktioneller oder plastischer, erythroregeneratorischer oder erythroplastischer Natur aufzufassen und die „Myelopathie", d. h. einen anatomischen Begriff der Einteilung aller Anämien zu Grunde zu legen, nicht für richtig, da die anatomische Untersuchung des Markes an und für sich nur in den seltensten Fällen von Anämie auszuführen ist, da ferner die Verände-

rungen des Markes sehr schwierig mit Sicherheit zu deuten sind, und da schließlich bei vielen Anämien gar keine Markveränderungen von spezifisch histologischem Gepräge zu erwarten sind.

Ebensowenig halte ich es für nützlich, den anatomischen Begriff der Entzündung auf die Schädigungen des Blutes anzuwenden, wie dies Zypkin tut, welche von einer „Sanguinitis parenchymatosa“ und „interstitialis“ spricht, je nachdem die Zellen des Blutes oder das interstitielle Gewebe primär durch Blutgifte geschädigt ist. Zwar hat Virchow selbst das Blut als „flüssiges Gewebe“ bezeichnet, doch würde er dieser neuen Vox hybrida sicher nicht seine Zustimmung gegeben haben.

Allgemeine Ätiologie der Anämien.

Hält man an dem ätiologischen Prinzip der Einteilung fest, so ergeben sich als natürliche Trennungen zwei große Gruppen von anämischen Zuständen, deren erste alle diejenigen krankhaften Verhältnisse umfaßt, welche in mehr oder minder klarer Weise zu einer Verschlechterung der Blutmischung führen. Man bezeichnet die unter bekannten Bedingungen entstandenen Formen als sekundäre oder symptomatische Anämien. Unter der Bezeichnung als primäre oder idiopathische Anämien faßt man diejenigen Formen zusammen, bei welchen die Blutveränderung derartig im Vordergrunde der klinischen und anatomischen Erscheinungen steht, daß ein primäres Ergriffensein des hämatopoetischen Apparates oder des Blutes selbst vorzuliegen scheint. Wie wir weiterhin sehen werden, lassen sich viele dieser sog. primären Anämien in ihrer Entstehung ebenso auf pathologische Prozesse außerhalb des Blutsystems zurückführen, wie die sonstigen symptomatischen Anämien, doch empfiehlt es sich aus verschiedenen Gründen nach wie vor, diese sog. „primären“ Anämien einer gesonderten Besprechung zu unterziehen.

Wir teilen nach der Ätiologie die Anämien ein in:

A. Anämien, welche sich als Folgeerscheinungen irgend einer Schädigung des Organismus entwickeln, sog. „sekundäre“ Anämien. Diese können entstehen:

1. **durch Blutverluste,**
2. **durch Blutgifte,**
3. **durch Unterernährung oder vermehrten Eiweißzerfall,**
4. **durch Atrophie des Gesamtblutes,**
5. **durch verschiedene hygienische Schädlichkeiten.**

B. Anämien, deren Ätiologie zum Teil noch unbekannt ist, sog. „primäre“ Anämien.

1. **Die progressive perniziöse Anämie,**
2. **Chlorose,**
3. **Leukämie,**
4. **Pseudo-leukämische Erkrankungen.**

A. Sekundäre Anämien.

Die Besprechung der allgemeinen Ätiologie der Anämien, sowie auch der Veränderungen im Blute selbst, ist hier aus dem Grunde vorangestellt, weil das Verständnis der Blutveränderungen, welche in diesen oder jenen Krankheiten zur Beobachtung kommen, wesentlich dadurch erleichtert wird, daß zunächst der Effekt einfacher, leicht zu übersehender Schädigungen besprochen wird. Die Formen der Anämie, welche sich z. B. infolge von Blutverlusten entwickeln, stellen gewissermaßen Typen dar, welche bei vielen Krankheitszuständen wiederkehren, und es wird deshalb nötig sein, bei späteren Kapiteln auf diese Verhältnisse zurückzuverweisen.

1. Die Entstehung von Anämien nach Blutverlusten.

Die Anämien durch akute Blutverluste spielen auf allen Gebieten der Medizin eine wichtige Rolle. In der Chirurgie sind sie häufige Folgeerscheinungen von Verletzungen, in der Geburtshilfe ist jede Entbindung von einem, manchmal sehr beträchtlichen Blutverluste begleitet, und in der inneren Medizin bedingen die schweren Lungen-, Magen- und Darmblutungen hohe Grade von Anämie und führen in nicht wenigen Fällen direkt zum Tode.

Über die Quantitäten Blut, welche ein Mensch in kurzer Frist verlieren kann, ohne daß es zum tödlichen Ausgang kommt, herrschen sehr verschiedene Ansichten. Sicher scheint zu sein, daß ein schneller Verlust der Hälfte des Gesamtblutes und darüber zum Tode führt, mit der Verlängerung der Zeit, welche während des Ausfließens des Blutes verstreicht, wächst die Chance für die Erhaltung des Lebens. Individuelle Einflüsse spielen eine besondere Rolle hierbei, und zwar scheinen Frauen eine größere Toleranz gegenüber Blutverlusten zu haben, als Männer. Kinder dagegen ertragen Blutverluste viel schlechter als Erwachsene und können schon nach mäßigen Blutentziehungen sterben. (O. Weber, Wagner, Vierordt, Laache.)

Die Veränderungen, welche das Blut erleidet, wenn in akuter Weise ein einigermaßen erhebliches Quantum aus irgend einem Teile des Gefäßsystems ausgeflossen ist, verrät sich bekanntlich neben sonstigen Erscheinungen am Herzen, Zentralnervensystem (Ohnmacht, Kopfschmerz usw.) schon bei der Betrachtung des Äußeren dieser Kranken in der mehr oder minder stark ausgeprägten Blässe der Haut, welche die Herabsetzung der Färbekraft des Blutes anzeigt, wobei freilich zu berücksichtigen ist, daß vasomotorische Reizerscheinungen besonders im Gesicht, bei der Genese dieser Blässe im Spiele sein können.

Veränderungen der Blutmischung nach Hämorrhagien.

Im Blute selbst lassen sich folgende Vorgänge durch Messungen nachweisen, welche schon in früheren Jahren, als die Aderlässe für derartige Untersuchungen willkommenes und reichliches Material boten, zu durchaus sicheren Resultaten geführt haben (vgl. die Lehrbücher der allgemeinen Pathologie von Wagner, Samuel, Cohnheim); auch heute noch bietet ein Aderlaß die bequemste Gelegenheit, um diese Verhältnisse zu studieren.

Schon nach dem Ausfließen einer mäßigen Quantität Blutes (etwa 50—70 cmm nach eigenen Untersuchungen) läßt sich eine deutliche Zunahme des Wassergehaltes des Blutes nachweisen, welche progressiv mit der Zunahme des Blutverlustes steigt. Untersucht man neben dem ganzen Blute noch isoliert das Serum, so zeigt dieses ebenfalls eine Zunahme des Wassergehaltes proportional der entzogenen Blutmenge.

Diese Beobachtung zeigt, daß die Fortnahme einer gewissen Quantität Blut von der Gesamtmasse desselben in keiner Weise in Parallele zu setzen ist mit der Entfernung eines Gewebsstückes aus irgendeinem Körperteile. Das Blut ist nicht etwa um so und soviel Kubikzentimeter ärmer an Flüssigkeiten und Zellen geworden, sondern das einzelne Blutströpfchen ist dünner, d. h. wasserreicher und zellenarmer geworden, und zwar dadurch, daß Flüssigkeit aus den Gewebsspalten, welche in innigen Wechselbeziehungen zu den Blutkapillaren stehen, in die letzteren eingetreten ist. Da diese Gewebssäfte (Lymphe) ein niedrigeres spezifisches Gewicht als das Blut besitzen, so erklärt sich, daß nicht allein das Gesamtblut durch dieses Nachströmen derselben verdünnt wird, sondern auch die, von den roten Blutkörperchen gesonderte Blutflüssigkeit, das Serum, wasserreicher geworden ist. Diese Anämie also, welche sich nach einem akuten Blutverluste entwickelt, ist dadurch charakterisiert, daß der Wassergehalt des Blutes und des Serum zunimmt, im entsprechenden Maße die Zahl der roten Blutkörperchen und das Hb abnimmt und dürfte somit am richtigsten als hydrämische Form von Anämie zu bezeichnen sein.

In welchem Umfange das Volumen des Gesamtblutes nach Blutverlusten durch die Transsudation von Lymphe ersetzt wird, läßt sich nicht genau bestimmen, nach Vierordt, Buntzen u. a. soll der Ersatz in wenig Stunden vollendet sein, indes muß man diese Berechnungen mit Vorsicht aufnehmen, da die in die Blutbahn nach dem Aderlaß eingetretene Flüssigkeit wasserreicher als das Blutserum ist, mithin eine direkte Berechnung des Verdünnungsgrades wegen der unbekannten Zusammensetzung des transsudierten Mediums nicht möglich ist.

Nach Lesser dagegen, welcher Bestimmungen der Trockenrückstände des Serum ausführte, ist die Änderung im Wassergehalte des Serum, welche der Verdünnung des Blutes durch Blutentziehung entspricht, bereits nach 20—25 Sekunden nachweisbar.

Ebensowenig läßt sich mit den gewöhnlichen hämoglobinometrischen Methoden ein sicherer Anhaltepunkt für das Verhältnis zwischen roten Blutkörperchen und Hb im Blute nach dem Eintritte eines Blutverlustes gewinnen. Otto gab an, daß das Hb verhältnismäßig stärker dabei abnehme, als die Zahl der roten Blutkörperchen, während Laache im Gegensatz hierzu eine Abnahme des Hb-Wertes für das einzelne rote Blutkörperchen nach Blutverlusten bei gesunden Menschen nicht konstatieren konnte. Da bei den gebräuchlichen Hämoglobinometern, wie Biernacki gezeigt hat, die Werte für das Hb beträchtlich höher ausfallen, wenn dasselbe in einer eiweißreichen Flüssigkeit suspendiert ist, gegenüber solchen in wässeriger Lösung, so ergibt sich, daß die Hb-Untersuchungen infolge dieser Fehlerquelle der Apparate im posthämorrhagischen Stadium relativ niedrigere Werte aufweisen müssen infolge der Verwässerung des Serum.

Durch welche Kräfte das Einströmen der Gewebsflüssigkeit während und nach Blutverlusten in das Gefäßsystem zustande kommt, ist nicht ganz leicht zu sagen. Ob durch das Ausströmen des Blutes Veränderungen in der molekulären Konzentration des Blutes osmotische Druckwirkungen bedingen, ist zweifelhaft und nach neueren Untersuchungen von Hamburger, Koeppe, sowie von Schreiber und Hagenberg sogar unwahrscheinlich, da diese Autoren keine Änderung des Gefrierpunktes im Blute vor und nach dem Aderlasse fanden, woraus zu schließen ist, daß die überströmende Gewebslymphe zwar erheblich eiweißärmer als das Blutplasma ist, aber die gleiche molekuläre Konzentration besitzt.

Ob vasomotorische Einflüsse auf das Kapillarsystem im Sinne der oben (S. 86) erläuterten Einwirkungen dieses Überströmen von Lymphe in das Blut veranlassen, ist ebenfalls nicht sicher zu sagen, doch spricht für diese Annahme erstens die Tatsache, daß andere vasomotorische Einwirkungen, wie z. B. ein Schweißausbruch, häufig bei Hämorrhagien (Aderlässen) beobachtet wird, und es ist sehr wahrscheinlich, daß durch reflektorische Beeinflussung der Vasomotoren im Sinne einer Dilatation des Kapillargebietes ein Ersatz für das ausgeflossene Blutvolumen durch die einströmende Lymphe geschaffen wird.

Jedenfalls ergeben alle klinischen Erfahrungen, daß die Füllung des Blutgefäßsystems von größter Bedeutung für die Erhaltung des Lebens ist, denn bei den schwersten, das Leben unmittelbar gefährdenden Blutverlusten, z. B. nach Verletzungen großer

Gefäße, nach schweren inneren Blutungen und bei den profusen Blutungen in der Geburtshilfe sehen wir, wie in einer manchmal geradezu wunderbaren Weise das Leben gerettet wird, wenn lediglich eine größere Menge isotonischer NaCl-Lösung in die Zirkulation eingeführt wird, welche den normalen Füllungszustand der Gefäße wieder herstellt und verhütet, daß die lebenswichtigsten Kapillargebiete, besonders des Zentralnervensystems infolge ungenügender Durchströmung außer Tätigkeit gesetzt werden.

Wir müssen demnach das auf einen Blutverlust erfolgende Überströmen von Lymphe in das Blutgefäßsystem als eine selbsttätige Schutzvorrichtung des Organismus ansehen, dazu bestimmt, das zirkulierende Blutvolumen in seiner normalen Größe zu erhalten.

Die roten Blutkörperchen. Unmittelbar nach einer stärkeren Hämorrhagie finden sich, entsprechend der Flüssigkeitszunahme des Blutes, Verminderungen der Zahl der roten Zellen, welche in den ersten Tagen nach dem Blutverluste noch weiter heruntergehen können, wenn die Konzentration des Blutes durch länger dauerndes Überströmen von Lymphe noch weiter verdünnt wird, denn nach Hünerfauth kann die Verdünnung des Blutes nach schweren Blutverlusten erst am neunten Tage an ihrer untersten Grenze anlangen.

Als morphologische Veränderungen treten schon kurze Zeit nach dem Blutverluste — sofern derselbe einigermaßen intensiv gewesen — die beschriebenen Jugendformen der roten Blutkörperchen, Makrocyten, polychromatophile Zellen, sowie auch kernhaltige rote Blutkörperchen von normaler Größe auf, welche anfänglich nach den Untersuchungen von Laache und Otto einen der Norm entprechenden Hb-Gehalt aufweisen. Sobald der Verdünnungsprozeß des Blutes abgelaufen ist, lassen sich sodann die Zahlenvermehrung und die Zunahme des Hb von Tag zu Tag in deutlicher Weise verfolgen, und zwar verläuft dieser Regenerationsprozeß im Blute bei sonst gesunden Menschen in so rapider Weise, daß man nach diesen Erfahrungen einen einmaligen Blutverlust für einen der kräftigsten Reize auf das hämatopoetische System halten muß.

Ist die Blutneubildung im vollen Gange, so treten weiterhin junge rote Blutkörperchen in die Zirkulation, welche nicht den normalen Hb-Gehalt aufweisen, und es tritt demgemäß (Laache, Otto) eine Inkongruenz zwischen Zahl und Hb-Gehalt auf, wobei letzterer augenscheinlich langsamer wiederersetzt wird, als die Zahl der roten Blutkörperchen.

Die Angabe von M. Herz, daß schon 10—12 Stunden nach einem starken Blutverluste eine „akute Schwellung“ der roten Zellen mit einer relativen Zunahme ihres Volumens eintritt, kann ich nach eigenen Erfahrungen nicht bestätigen: ich

glaube auch nicht, daß, wie Lazarus meint, eine einfache Quellung der Zellen durch Flüssigkeitsaufnahme in so kurzer Frist nach dem Blutverluste erfolgt, denn man müßte bei so akut einsetzenden Quellungen der Zellen annehmen, daß eine molekuläre Konzentrationsabnahme des Serum durch den Aderlaß erfolgt sei, was aber (wie oben bemerkt) tatsächlich nicht eintritt.

Die Leukocyten sind nach stärkeren Blutverlusten vermehrt; das Nähere hierüber ist auf S. 191 bei der „posthämorrhagischen Leukocytose" berichtet.

Chemie des Blutes. Nach akuten Blutverlusten sinkt die Alkalescenz des Blutes nach den Angaben von Zuntz. Nach Cl. Bernard, v. Mering und Schenk steigt der Zuckergehalt des Blutes nach Blutentziehungen. Diese Vermehrung des Zuckers tritt nach Schenk nicht ein, wenn man die kontrollierende zweite Blutentziehung unmittelbar nach der ersten macht, ferner wenn man die Leber durch Abbinden der Gefäße aus dem Kreislauf ausschaltet. Hier tritt eher Verminderung auf, und Schenk glaubt, daß das Plus an Zucker aus dem Glykogen der Leber stammt.

Zu erwähnen ist noch, daß nach wiederholten Blutverlusten die Gerinnungsfähigkeit des Blutes zunimmt, und daß die letzten, bei einer Verblutung ausfließenden Partien fast unmittelbar nach der Entleerung gerinnen (Brücke).

Die Zeitdauer, welche das Blut nach akuten Hämorrhagien zu seiner völligen Wiederherstellung gebraucht, ist ungemein verschieden. Sie wird beeinflußt 1. durch die Größe des Blutverlustes, und zwar berechnet Lyon aus eigenen Beobachtungen, mit welchen auch die von Laache, Buntzen u. a. übereinstimmen, daß die Restitution bei geringen Blutverlusten nach 2—5 Tagen, bei Verlusten von 1—3 % des Körpergewichts nach 5—14 Tagen und bei schweren Verlusten von 3—4 % etwa nach 14—30 Tagen vollendet zu sein pflegt. Individuelle Verhältnisse spielen unzweifelhaft bei diesen variablen Ziffern eine große Rolle.

2. Die Dauer der Regenerationsperiode hängt von dem Alter, Ernährungszustande, sowie von der medikamentösen und diätetischen Beeinflussung des anämischen Zustandes ab, da kräftige Personen im jugendlichen Alter unter geeigneter, reichlicher Nahrungszufuhr den Blutverlust schneller ausgleichen, als schwächliche Individuen mit ungenügenden Ernährungsverhältnissen.

3. Der Wiederersatz des Blutes tritt später, oft überhaupt in unvollkommener Weise nach Mikulicz beim Bestehen komplizierender Krankheitszustände (Tuberkulose) auf.

Für die Prognose und Therapie haben sich aus diesen Beobachtungen über die Regenerationsfähigkeit des Blutes gewisse Konsequenzen ergeben, welche für die praktischen Zwecke des Chirurgen von Mikulicz in der Weise präzisiert sind, daß

er aus dem Minimum an Blut, welches ein Mensch ertragen kann und dem voraussichtlich bei einer Operation zu erwartenden Blutverluste berechnet, ob die Operation bei einem schon geschwächten Menschen, dessen Hb-Gehalt zuvor bestimmt ist, noch ausführbar ist. Er stellt für diese Berechnungen nach dem Vorgange von Laker als Minimalwert 30 % Hb (Fleischl) fest, unter welchen die Blutzusammensetzung nicht sinken darf, wenn der operative Eingriff Aussicht auf Erfolg haben soll.

Die therapeutische Wirkungsweise von Blutentziehungen. (Aderlaß.)

Nach den geschilderten komplizierten Vorgängen, welche sich im Gefolge jedes nennenswerten Blutverlustes im Gefäßsystem einerseits, ferner in der Folgezeit in den regenerierenden Blutbildungsstätten abspielen, kann es keinem Zweifel unterliegen, daß mit der absichtlich zu therapeutischen Zwecken vorgenommenen Blutentziehung, dem Aderlaß, eine sehr tiefgreifende Einwirkung auf den Gesamtorganismus ausgeübt wird:

1. wirkt die Fortnahme einer gewissen Menge von Blut erleichternd auf die Arbeitskraft des Herzens, und zwar nicht nur dadurch, daß eben dieses Blutquantum der Gesamtmasse des Blutes entzogen wird, sondern

2. in vielleicht noch höherem Grade dadurch, daß die zurückbleibende Blutmasse in der geschilderten Weise durch Flüssigkeitsübertritt verdünnt und hierdurch die innere Reibung des Blutes verringert wird. Bei allen Stauungszuständen im Zirkulationssystem, die durch Veränderungen am Herzen oder an der Lunge bedingt sind und auf einer Erlahmung der Muskelkraft des Herzens beruhen, kommt diese blutverdünnende Wirkung des Aderlasses in deutlichster Weise zur Geltung.

Man hat neuerdings versucht, nach dem Vorgange der Physiologen diese innere Reibung oder „Viskosität“ des Blutes auch am Krankenbette durch direkte Messung zu bestimmen, und Hirsch und Beck haben für klinische Zwecke den auf S. 53 beschriebenen Apparat zur Messung der Viskosität angegeben. Die von diesen Autoren, sowie von Jacobi, ferner von Schreiber und Hagenberg mitgeteilten Untersuchungsergebnisse bringen in bezug auf die Veränderungen des Blutes nach Aderlässen lediglich eine Bestätigung der altbekannten Tatsache, daß durch die Verdünnung des Blutes die innere Reibung vermindert und der Blutumlauf erleichtert wird.

3. Mit diesen Änderungen Hand in Hand geht eine Verstärkung der Urinsekretion, die zum Teil auf die Wasserzunahme im Blute, zum Teil auf die Verbesserung der Blutzirkulation zurückzuführen ist.

4. Bei dem Übertritt von Flüssigkeiten in das Blut ist zu berücksichtigen, daß die Gewebsflüssigkeiten anscheinend in erster Linie von solchen Geweben aus einströmen, wo überschüssige Mengen von

Flüssigkeit angehäuft sind und wir können uns hieraus das oft so frappante Zurückgehen eines Lungenödems bei Pneumonie usw. nach einem Aderlasse erklären. Nicht minder wichtig ist diese Wirkung auf in den Geweben angehäufte Giftstoffe, die bei urämischen Zuständen durch den Aderlaß in die Blutbahn eingeschwemmt und durch den Urin ausgeschieden werden, wobei durch eine reichliche Infusion von Kochsalzwasser die Ausscheidung ganz unzweifelhaft wesentlich befördert wird.

5. Die anregende Wirkung des Aderlasses auf die regenerative Tätigkeit des Knochenmarkes ist ebenfalls zu therapeutischen Zwecken z. B. bei Chlorose erprobt worden.

Eine neue zusammenfassende Monographie über den Aderlaß ist soeben von Strubell verfaßt worden und kann für Spezialstudien auf diesem vielbearbeiteten Gebiete empfohlen werden.

Anämien durch chronische Blutverluste.

Gegenüber den zumeist vorübergehenden Zuständen von Blutarmut nach einmaligen stärkeren Blutverlusten nehmen die Anämien nach kleineren wiederholten oder längere Zeit hindurch kontinuierlich fortgesetzten Blutungen eine wesentlich verschiedene Stellung ein.

Solche Blutungen können nach außen zutage treten bei recidivierendem Nasenbluten, Hämoptöe, bei Haut- und Schleimhautblutungen infolge von Hämophilie oder hämorrhagischer Diathese, bei verschiedenen Uterinleiden, bei Hämorrhoiden usw., oder sie können an der Oberfläche der Schleimhäute der großen serösen Höhlen und aus ulcerativen oder neoplastischen Veränderungen an irgend einem Teile des Intestinaltractus stammen und daher lange Zeit hindurch unerkannt bleiben. Einen ähnlichen Einfluß können aber auch wiederholte operative Eingriffe, die mit Blutverlust verbunden sind, ausüben, und auch bei den fortgesetzten Blutentziehungen, welche eine größere Zahl von Anchylostomen durch Ansaugen in der Duodenalschleimhaut bewirken, beruht der anämisierende Einfluß wenigstens zum Teil auf diesen protrahierten Blutverlusten.

Das Hauptmoment bei diesen ätiologischen Faktoren liegt in der Dauer ihrer Einwirkung. Kleine Blutverluste werden, wie wir sahen, von sonst gesunden Individuen schnell wieder ausgeglichen; wiederholen sich dieselben aber in kurzen Zwischenräumen eine gewisse Zeit hindurch, so wird die Blutneubildung insuffizient, und es entwickelt sich ein Zustand chronischer Anämie.

Über das Maß, bis zu welchem kleinere Blutverluste vom gesunden Menschen ertragen werden, ohne daß die Blutmischung jenseits der physiologischen Grenze absinkt, lassen sich keine irgendwie sicheren

Zahlenangaben machen. Denn erstens dürfte man selten in der Lage sein, auch nur annähernd die Quantität des ergossenen Blutes bei den erwähnten Individuen zu bestimmen; zweitens fehlt häufig genug ein sicherer Anhalt für den Beginn der Blutungen, und endlich kommt noch der im Spezialfall zumeist unkontrollierbare Einfluß der Grundkrankheit auf die Zusammensetzung des Blutes hinzu. Denn selbst bei dem protrahierten Aderlaß, welchen eine größere Menge von Dochmien ihrem sonst gesunden Wirte bereitet, spielen wahrscheinlich noch andere schädigende Wirkungen neben dem Blutverluste eine Rolle.

Ganz unkontrollierbar ist natürlich der Einfluß der Blutungen aus den Verdauungsorganen, welche in dieser Gruppe der Anämien der Frequenz nach einen breiten Raum einnehmen, und bei welchen weder der Beginn der Blutungen noch die Quantität des ergossenen Blutes irgendwie sicher zu bestimmen sind.

Daß bei gesunden Individuen der Hämatopoësis eine erhebliche Kraft zuzusprechen ist, darf wohl aus den Tierversuchen Quinckes geschlossen werden, welcher Hunden im Verlaufe von 4—5 Monaten durch sukzessive Blutentnahmen das Doppelte der gesamten Blutmenge entzog, die von den Tieren vollständig ersetzt wurde.

Die Veränderungen der Blutmischung bei dieser Gruppe der Anämien prägen sich in leicht verständlicher Weise nach drei Richtungen hin aus.

1. Der Eiweißgehalt des Blutes nimmt in beträchtlichem Maße ab, nicht allein infolge von Verminderung der Zahl der roten Blutkörperchen, sondern auch das Serum wird erheblich wasserreicher und trägt dadurch zur Verminderung des Gesamteiweißgehaltes bei. Man findet also bei der Untersuchung eines derartig anämischen Blutes Herabsetzungen des spezifischen Gewichtes oder der Trockensubstanz des Blutes sowie des isolierten Serum.

2. Die Zahl der roten Blutkörperchen ist in verschieden starkem Maße herabgesetzt, je nach der Dauer und der Schwere der Erkrankung. Der Hb-Gehalt der einzelnen roten Blutkörperchen kann dabei in leichteren Fällen ganz oder annähernd normal sein, in schwereren Fällen ist derselbe nicht nur im ganzen, sondern auch relativ herabgesetzt.

3. Bei den meisten einigermaßen ausgesprochenen Formen derartiger Anämien treten morphologische Veränderungen der roten Blutkörperchen auf, bestehend in Poikilocytose, Mikro- und Makrocytose. Polychromatophilie und vereinzelte kernhaltige rote Blutkörperchen treten häufig auf.

Diese Form der Anämie repräsentiert diejenige Blutmischung, welche

man am häufigsten unter dem Einfluß irgend einer schädigenden Einwirkung enstehen sieht, und wir werden ihr daher auch bei den verschiedensten Kapiteln bei der Besprechung solcher Krankheiten, welche zu Blutarmut führen, wieder begegnen. Ihre Entstehung ist bei chronischen Blutungen der Hauptsache nach auf den Eiweißverlust zurückzuführen, welchen das Blut durch die wiederholten Verluste an seinem Bestande erleidet. Der Ersatz der roten Blutkörperchen kann bei längerer Dauer dieser Verluste nicht mehr durch Regeneration normaler Blutzellen gedeckt werden; dieselben erleiden morphologische Veränderungen und sind von subnormalem Hb-Gehalt, die Blutflüssigkeit aber, welche als Ersatz des verlorenen den Gefäßen zuströmt, ist wasserreicher als das Blutplasma und vermag somit bei fortwährend erneuten Blutverlusten nur in ungenügender Konzentration das Blutvolumen wieder herzustellen. Ganz sicher dürfte endlich die mangelhafte Blutmischung auch zu einer ungenügenden Ernährung der blutbildenden Organe führen und die Produktion neuer roter Blutkörperchen an Zahl und Qualität beeinträchtigen.

Diese Anämien nun können längere Zeit hindurch in mittlerer Schwere bestehen und nach Beseitigung der kausalen Schädigung, also nach dem Aufhören der Blutverluste, in Heilung übergehen. In manchen Fällen jedoch entwickelt sich aus derartigen chronischen Blutungen ein schwereres Krankheitsbild. Es scheint, als ob durch die fortgesetzte quantitativ und qualitativ ungenügende Blutneubildung die Fähigkeit für normale Regeneration desselben verloren gehen kann, und man sieht daher im Anschluß an protrahierte Blutungen jene Formen schwerster Anämien auftreten, welche in meist sehr chronischem Verlaufe wohl temporäre Besserungen, aber im allgemeinen doch fortschreitende Degeneration des Blutes zeigen, zu schwersten Schädigungen des ganzen Organismus und zum exitus letalis führen können.

Man muß bei dem Versagen aller diätetischen und medikamentösen Therapie in solchen Fällen annehmen, daß die unvollkommene Regeneration, in welcher die blutbildenden Organe durch längere Zeit hindurch beharrt haben, zu einer krankhaften Richtung in dieser Tätigkeit geführt haben, welche später trotz aller Therapie persistiert, ähnlich wie wir es von anderen fehlerhaften Richtungen des Stoffwechsels (Fettsucht, Diabetes usw.) annehmen.

Leukocyten. Das Verhalten der Leukocyten ist in den verschiedenen Stadien wechselnd. Man findet bei Kranken, deren Anämie infolge wiederholter Blutungen erst jüngeren Datums ist, häufig Vermehrung der Leukocyten, und zwar der neutrophilen Formen, meist in geringer Stärke. In den späteren Stadien schwerer Anämien, wenn sich die Zeichen hochgradiger Degeneration im Blute bemerkbar machen,

sind die Leukocyten zumeist spärlich, in subnormalen Zahlen vorhanden, Remissionen im ganzen Krankheitsbilde bringen hier Schwankungen hervor, auf welche beim Kapitel der schweren primären Anämien näher eingegangen ist.

Regeneration. Wenn sich infolge wiederholter Blutungen ein einigermaßen schwerer Zustand von Anämie entwickelt hat, so erfolgt die Regeneration des Blutes stets beträchtlich langsamer als nach einmaligem, wenn auch schwerem Blutverlust. Auch hier ist die Regeneration an die allgemeinen konstitutionellen Verhältnisse gebunden. Eine wichtige Rolle spielt die Nahrungsaufnahme und Assimilationsfähigkeit für die Nährstoffe, und in letzter Instanz hängt die Möglichkeit der Regeneration und die Zeitdauer bis zum Eintritt der Wiederherstellung naturgemäß von dem die Blutungen veranlassenden Grundleiden ab.

Im allgemeinen läßt sich bezüglich der völligen Wiederherstellung der Blutmischung so viel sagen, daß die Chancen für dieselbe um so ungünstiger werden, je länger der anämische Zustand besteht; und auch die Zeit, welche bis zum Eintritt dieser Ausgleichung nötig ist, verlängert sich mit der Dauer der Erkrankung.

Einige Beispiele eigener Beobachtung, welche gleichzeitig die Beschaffenheit des Blutes auf der Höhe der Erkrankung deutlich illustrieren, zeigen die Verhältnisse desselben während der Regenerationsperiode.

1. Ein 25 Jahre altes Dienstmädchen K., von kräftiger Statur, reichlichem Fettpolster, litt seit längerer Zeit an Magenblutungen infolge von Ulcus ventriculi. Irgend eine Komplikation lag nicht vor; die Behandlung wurde wesentlich mit Eisenchlorid und Milchdiät geführt. Die im Anfange bestehenden deutlichen Zeichen von Anämie, Blässe, Herz- und Gefäßgeräusche usw. besserten sich im Laufe der Behandlung. Die Untersuchung ergab:

Datum	Körpergewicht kg	Rote Blutkörperchen Millionen	Weiße Blutkörperchen	Trockensubstanz des Blutes	Trockensubstanz des Serum
Am 18./11. 93	56,5	2,075	4000	12,70 %	8,70 %
„ 23./11. 93	57,0	—	—	13,67 „	8,92 „
„ 1./12. 93	57,75	3,775	4350	14,62 „	9,44 „
„ 8./12. 93	59,25	—	—	14,88 „	9,58 „
„ 12./12. 93	59,50	3,8	5000	15,59 „	9.81 „

Die Patientin verließ hier aus äußeren Gründen die Klinik. Sie hatte im Zeitraum von etwas über drei Wochen drei Kilo an Körpergewicht, 1,725 Millionen rote Blutkörperchen und fast 3 % an Trockensubstanz des Blutes zugenommen, und zwar ergab die Untersuchung des Serum, daß der Eiweißgehalt desselben um 1 % gestiegen war, mithin einen beträchtlichen Anteil an der Gesamtzunahme an fester Substanz hatte. Gleichzeitig ließ sich hieraus durch approximative Schätzung entnehmen, daß mit den so zahlreich neu gebildeten roten Blutkörperchen der Hb-Gehalt des Blutes anscheinend nicht völlig Schritt gehalten hatte.

2. Das 17 Jahre alte Dienstmädchen D. litt an schwerer Anämie infolge von Ulcus ventriculi. Sie zeigte:

Datum	Körpergewicht kg	Rote Blutkörperchen Millionen	Trocken-substanz des Blutes	Trocken-substanz des Serum
Am 19./1. 94	51,13	3,85	13,6 %	8,34 %
„ 25./1. 94	52,4	3,7	14,75 „	9,23 „
„ 30./1. 94	53,2	3,5	14,07 „	8,83 „
„ 6./2. 94	53,9	4,2	15,27 „	8,45 „
„ 14./2. 94	54,2	4,3	16,8 „	9,76 „
„ 21./2. 94	55,2	4,7	18,15 „	9,73 „

Diese Kranke zeigte also im Beginne eine sehr erhebliche Verminderung des Gesamteiweißgehaltes bei relativ nicht so starker Verminderung der Zahl der roten Blutkörperchen, und das Serum war in seiner Konzentration um 2 % herabgesetzt. Bei dem sehr schnell und günstig verlaufenden Falle stieg mit der Verbesserung der allgemeinen Ernährungsverhältnisse, die sich in dem stetig zunehmenden Körpergewichte ausdrückte, der Eiweißgehalt des Gesamtblutes mit einer kurzen Unterbrechung stetig an, und zwar in stärkerem Grade, als man nach dem Anwachsen der Zahl der roten Blutkörperchen hätte vermuten sollen. Gleichzeitig nahm das Serum zwar nicht ganz stetig, aber doch im ganzen um 1,4 % an festen Bestandteilen zu.

3. Die 30 Jahre alte Frau B. litt seit einigen Wochen an Magenschmerzen mit wiederholtem Blutbrechen; sie war sehr blaß und wies die Symptome eines Ulcus ventriculi, ohne bemerkenswerte Komplikationen auf. Sie zeigte:

Datum	Körpergewicht kg	Rote Blutkörperchen Millionen	Trocken-substanz des Blutes	Trocken-substanz des Serum
Am 9./5. 94	64,5	2,7	16,37 %	8,29 %
„ 12./5. 94	—	3,9	—	—
„ 15./5. 94	67,7	4,6	—	—
„ 18./5. 94	—	4,8	—	—
„ 22./5. 94	—	4,2	—	—
„ 24./5. 94	70,5	4,9	19,0 %	10,08 %

Auch bei dieser Frau bestand eine hochgradige Herabsetzung des Eiweißgehaltes des Blutes und des Serum mit starker Oligocythämie; es fanden sich reichlich Poikilocyten und Mikrocyten. Die Regeneration erfolgte hier in einer verhältnismäßig schnellen Weise derart, daß nach zwei Wochen die Zahl der roten Blutkörperchen um mehr als 2 Millionen zugenommen hatte und der Trockenrückstand des Blutes um 2,6 % gestiegen war. Auch hier zeigte sich eine besonders starke Zunahme des Serum-Trockenrückstandes um 1,7 %; und auch aus den prozentischen Zahlen dieses Beispiels geht hervor, daß der Hb-Gehalt nicht proportional mit der Zahl der roten Blutkörperchen angestiegen war. Jedenfalls steht bei dieser Kranken

die beträchtliche Zunahme des Körpergewichts (12 Pfund) mit der Verbesserung der Blutmischung in engem Zusammenhange, da sie in der sichersten Weise eine mehr als reichliche Resorption und Assimilation der Nährstoffe anzeigt.

Allerdings liefert die Zunahme des Körpergewichts, wie aus späteren Beispielen ersichtlich, durchaus keinen sicheren Anhaltspunkt für die Aufbesserung der Blutmischung, denn erstens kann es sich bei der Gewichtszunahme lediglich um Aufspeicherung von Fett handeln, und zweitens wird auch bei nachweisbar reichlicher Stickstoffretention im Körper das Blut keineswegs immer des neu gewonnenen Eiweißes teilhaftig. Man kann daher keinesfalls aus der Zunahme des Körpergewichtes an und für sich bei derartigen Zuständen ohne weiteres Rückschlüsse auf die Verbesserung der Blutbeschaffenheit ziehen.

2. Die Entstehung von Anämien durch Blutgifte.

Wie wir bei der Besprechung der Physiologie der roten Blutkörperchen sahen, hat jede dieser Zellen eine gewisse mittlere Lebensdauer, und unablässig findet in der Leber ein Zerfall der verbrauchten Zellen statt, deren Umwandlungsprodukte zum Teil mit der Galle ausgeschieden werden.

Es ist nun ohne weiteres klar, daß, wenn durch Einwirkung schädlicher Stoffe eine mehr als normale Menge von roten Zellen zugrunde geht, ein Defizit in der Gesamtzahl dieser Zellen in der Zirkulation, d. h. eine Anämie eintreten muß.

In der Wirklichkeit liegen allerdings diese Verhältnisse nicht so einfach, denn der gesunde Organismus verfügt über eine so erhebliche Reserve von roten Blutkörperchen im Knochenmarke, daß eine vorübergehende mäßige Steigerung des Blutkörperchenzerfalls alsbald durch vermehrte Einfuhr von neuen Zellen ausgeglichen wird und somit keine Veränderung der Blutzusammensetzung bewirkt.

In der Pathologie spielen daher die Blutgifte nur dann eine wichtige Rolle, wenn sie entweder bei einmaliger oder doch kurze Zeit dauernder Einwirkung eine große Intensität der Giftwirkung entfalten, oder wenn sie bei geringer Intensität längere Zeit hindurch ihre deletäre Wirkung auf die Blutzellen ausüben.

Daß eine einmalige Vergiftung z. B. mit Kali chloricum eine enorme Zerstörung von Blutzellen und eine schwere Oligocythämie erzeugt, ist ohne weiteres verständlich, wir werden die Blutgifte dieser Art im Zusammenhange später (Kap. XVII) besprechen.

Für die Ätiologie der Anämien handelt es sich aber weniger um

die verhältnismäßig seltenen Fälle von einmaliger Einwirkung der bekannten schweren Blutgifte, als um Schädigungen der Blutzellen durch Gifte, welche zum Teil im Körper selbst produziert werden und weniger durch ihre Toxicität, als durch die Dauer ihrer Wirkung gefährlich werden.

Zuerst von Silbermann (1886), später von Stadelmann, Heinz, Ehrlich, Bignami, Dionisi, W. Hunter, Schaumann, Tallquist, Reckzeh u. a. wurde gezeigt, daß durch andauernde Einwirkung von Blutgiften bei Tieren schwere anämische Zustände erzeugt werden, die manche Ähnlichkeit mit den schweren Anämien des Menschen haben können, und es kann heute keinem Zweifel mehr unterliegen, daß Gifte im weitesten Sinne des Wortes die allerwichtigste Rolle bei der Entstehung der Anämien spielen.

Wie wir bei den speziellen Besprechungen der einzelnen Organerkrankungen sehen werden, spielen Blutgifte bei folgenden Krankheiten eine anämisierende Rolle.

1. bei vielen Infektionskrankheiten (besonders Sepsis, Scharlach, Pneumonie usw.),
2. bei chronischen Vergiftungen (mit Blei, Arsen, Quecksilber usw.),
3. bei der Anwesenheit von Darmschmarotzern (Bothriocephalus latus, Anchylostomum duodenale),
4. bei vermehrter Zersetzung des Darminhaltes und Koprostase,
5. bei bösartigen Geschwülsten.

Die Wirkungsweise der Blutgifte.

1. Können Giftstoffe, wenn sie in kleinen Dosen zur Wirksamkeit gelangen, die roten Blutkörperchen in der Zirkulation selbst intakt lassen, dagegen einen deletären Einfluß dergestalt auf sie ausüben, daß diese Zellen in der Leber, der Milz und dem Knochenmarke in vermehrtem Maße zugrunde gehen, ohne daß es also zu einer direkten Lysis mit Austritt von Hämoglobin in das Plasma kommt. Bei manchen dieser Stoffe geht mit dieser Wirkung eine Veränderung des Hämoglobins, z. B. in Methämoglobin, vor sich. Diesen ersten Modus der Giftwirkung auf die roten Blutkörperchen möchte ich als **„plasmotrope“** Wirkung charakterisieren.

2. Können die Giftstoffe eine direkte Auflösung der roten Blutkörperchen in der Zirkulation mit Hämoglobinämie und ihren Folgeerscheinungen hervorrufen, ein Vorgang, den man als **„Plasmolysis“** oder speziell **„Haemocytolysis“** bezeichnet.

Viele, wenn nicht die meisten Blutgifte haben nun die Eigenschaft, in kleinen Mengen lediglich plasmotrope Wirkung zu entfalten, und können, wie z. B. Tallquist bei Pyrodin gezeigt hat, durch fortdauernde Einwirkung zu schwersten Anämien führen, ohne daß bei richtiger Bemessung der Dosis eine wirkliche Plasmolysis im Blute selbst zustande kommt, und ähnlich verhält es sich mit sehr vielen anderen unserer bekanntesten Blutgifte, die in kleinen Dosen lediglich einen vermehrten Untergang der geschädigten Blutzellen in den erwähnten Organen und nur in größeren Dosen Hämoglobinämie mit ihren Folgen bewirken.

Es gibt aber auch rein plasmotrope Gifte, welche in den stärksten Dosen, soweit sie beim Menschen überhaupt zur Einwirkung gelangen, nicht zur Plasmolyse in der Blutbahn führen, sondern lediglich eine Degeneration des Protoplasma bewirken, welche zu vermehrtem Untergange der Zellen in den Organen führt.

Der Typus eines solchen, rein plasmotrop wirkenden Giftes ist das Blei, soweit das Blut des Menschen in Frage kommt, denn dieses Gift, welches schon in kleinen (medizinischen) Mengen zu körniger Degeneration der roten Blutkörperchen führt, bewirkt selbst in den schwersten Fällen von Bleivergiftung, wenn ein enormer Prozentsatz von roten Blutzellen ergriffen ist, keine Plasmolyse im zirkulierenden Blute, sondern lediglich einen vermehrten Untergang der veränderten roten Blutzellen in den Organen.

Die Gifte selbst sind zum größten Teile ihrer chemischen Zusammensetung nach noch nicht sicher bekannt. Bei den Infektionskrankheiten sind es die Stoffwechselprodukte der Bakterien, bei Bothriocephalusinfektion ebenfalls die Stoffwechselprodukte dieses Schmarotzers, bei intestinaler Infektion die aus den Ingestis, speziell den Eiweißstoffen durch Bakterien abgespaltenen Ptomaïne, von denen einige genauer studiert sind. Ganz unbekannt dagegen sind zurzeit noch die deletären Produkte bösartiger Tumoren, die man lediglich aus ihrer Wirksamkeit erschließen kann.

Manche dieser Gifte sind lediglich Blutgifte, d. h. schädigen nur die Blutzellen, ohne die anderen Organe anzugreifen, andere Gifte wiederum können neben der Zerstörung der Blutzellen eine Erhöhung des Eiweißzerfalles im ganzen bewirken, drittens gibt es Krankheiten, bei denen die äußersten Grade von Kachexie zustande kommen, ohne daß die geringsten Spuren von deletärer Einwirkung auf die Blutzellen zu konstatieren sind.

Einen der interessantesten Typen dieses wechselvollen Verhaltens repräsentiert das Carcinom, bei dem wir alle drei verschiedenen Formen der Giftwirkung beobachten können, denn es gibt erstens Krebskranke, bei denen in ganz auffälliger Weise in erster Linie die

roten Blutkörperchen der Degeneration anheimfallen, und zwar zu einer Zeit, wo sonstige ausgeprägte Zeichen des vermehrten Eiweißzerfalles noch vollständig fehlen — Fälle, die nebenbei der Diagnose häufig die größten Schwierigkeiten bereiten.

Es gibt zweitens Krebskranke, bei denen die protoplasmazerstörende Wirkung sich ganz parallel in deutlicher Anämie und allgemeiner Kachexie ausprägt, und wir finden drittens nicht selten Krebskranke in den höchsten Graden des Marasmus, deren Blutbeschaffenheit nur in ganz geringer Weise gelitten hat.

Ähnliche Beobachtungen über das verschiedene Verhalten des Blutes lassen sich bei allen anderen derartigen Giften machen. So haben z. B. Schaumann und Tallquist bei ihren interessanten Beobachtungen über die Giftwirkungen des Bothriocephalus latus gefunden, daß zahlreiche Menschen lange Jahre hindurch den schädlichen Bandwurm beherbergen können, ohne anämisch zu werden, trotzdem diese Bandwürmer, wie sich experimentell nachweisen ließ, deutliche toxische Eigenschaften besaßen. Andere Träger dieses Wurmes dagegen erkrankten in ganz excessiver Weise an schwerer Anämie.

Ähnliche Beobachtungen konnten wir auch bei einem der häufigsten Blutgifte aus der anorganischen Chemie, nämlich dem Blei machen, das bei zahllosen Malern, Schriftsetzern und sonstigen Bleiarbeitern zur Resorption kommt, dabei immer eine größere oder geringere Zahl von roten Blutkörperchen degenerativ verändert, aber doch nur bei einem gewissen Prozentsatz zu einer wirklichen Verschlechterung der Blutmischung, d. h. zur Anämie führt.

Während man bei Krebskranken daran denken könnte, daß diese verschiedene Wirksamkeit der Gifte auf das Blut in einer Verschiedenheit der Toxicität bei den einzelnen Fällen oder auf Verschiedenheiten in der Resorption der Gifte beruhen kann, so ist dies für die letzterwähnten Beispiele nicht denkbar, vielmehr muß die Erklärung für das verschiedenartige Verhalten des Blutes auf die Resistenz der Blutkörperchen selbst bezogen werden.

Ebenso wie die Zusammensetzung des Blutes starke individuelle Verschiedenheiten aufweist, zeigt sich auch seine Widerstandsfähigkeit gegen Gifte aller Art individuell außerordentlich verschieden, und gerade diese Eigentümlichkeit bildet eine wichtige Tatsache, welche uns bei allen Kapiteln der verschiedenen Formen von Anämie wieder begegnet. Wir beobachten, daß Menschen anämisch werden durch Schädlichkeiten, welche eine große Menge von anderen Menschen ohne jede Schädigung ertragen, und es ergibt sich daher die eigentümliche Tatsache, daß z. B. perniciöse Anämien ganz vereinzelt auf Grund solcher Schädigungen auftreten können, welche allem

Anscheine nach eine ziemlich weite Verbreitung haben, so daß sich ganz von selbst bei derartigen Fällen die Frage aufdrängt, wie es gekommen ist, daß gerade dieser eine Mensch so schwer erkrankt ist, während aller Wahrscheinlichkeit nach viele andere die gleiche Schädlichkeit ohne Alteration des Blutes ertragen.

Diese sehr naheliegende Frage spielt in der Tat in der Literatur der Anämien eine große Rolle, und man hat infolgedessen manche zuverlässige Beobachtung über Giftwirkung auf das Blut aus dieser Erwägung in Zweifel gezogen. Meiner Ansicht nach sehr mit Unrecht, denn wir begegnen hier doch nur derselben Tatsache, welche in allen Gebieten der Pathologie anerkannt ist, daß gleiche Schädlichkeiten individuell außerordentlich verschiedenartig wirken, wobei ich nur an die außerordentlich verschiedene Empfänglichkeit der Menschen gegenüber Infektionsstoffen zu erinnern brauche.

Wie man sich diese verschiedene Resistenz der Blutzellen gleichen Giften gegenüber nach ihrem eigentlichen Wesen erklären soll, ist sehr schwierig zu sagen.

Es liegt nahe, bei manchen dieser Gifte an eine Gewöhnung oder eine Immunisierung durch sukzessive Verstärkung der resorbierten Giftmengen zu denken, und hierfür sprechen z. B. die Beobachtungen von Tallquist bei der Pyrodinvergiftung von Tieren, welche ergaben, daß zur Erzielung von Blutdegeneration bei fortgesetzter Vergiftung eines und desselben Tieres nach kurzer Frist die anfänglich wirksamen toxischen Dosen unwirksam werden und nur durch eine Steigerung der Dosen eine weitere Wirkung erzielt wird.

Auf der anderen Seite muß berücksichtigt werden, daß es Blutgifte, z. B. bei den Infektionskrankheiten gibt, welche mit großer Schnelligkeit zur Wirkung gelangen, ohne daß eine Immunisierung hat stattfinden können, und trotzdem ist die Reaktion der Blutzellen bei den einzelnen Menschen außerordentlich verschieden.

Bekannt ist ferner, daß die Reaktion des menschlichen Blutes gegenüber Giften sehr verschieden ist von der des tierischen Blutes, und daß wiederum die einzelnen Tierarten untereinander große Differenzen hierin zeigen.

Für die Praxis ist aber weniger die Frage von Wichtigkeit, wodurch eine Erhöhung der Resistenz der Blutzellen gegenüber den Giften zustande kommt, als die Frage, wodurch einzelne wenige Menschen eine so geringe Resistenz haben, daß sie auf die Einwirkung gewisser weit verbreiteter Gifte mit einer auffällig schweren Anämie reagieren.

Beantworten läßt sich diese Frage einstweilen nicht, die Tatsache selbst aber ist eine der wichtigsten in der ganzen Lehre von den Anämien.

3. Entstehung von Anämien durch mangelhafte Ernährung oder gesteigerten Eiweißverlust.

Es ist eine alltägliche Beobachtung, daß Menschen, welche sich in ungenügender oder unzweckmäßiger Weise ernähren, und dabei schwere Arbeit verrichten, ferner, daß Menschen, welche infolge mechanischer Behinderung an gewissen Teilen des Verdauungsapparates in ihrer Ernährung leiden, und auch andere Kranke, die aus besonderen Gründen eine zu geringe Nahrung erhalten, anämisch werden, ohne daß eins der vorher geschilderten direkt anämisierenden Prinzipien vorläge.

Trotz der Häufigkeit dieser Beobachtungen ist aber bis heute noch keine Übereinstimmung über die Entstehung dieser Anämien vorhanden, und ich habe daher versucht, durch Experimente neuerdings diese Frage nach gewissen Richtungen hin zu erklären.

Das Blut bei absoluter Nahrungsentziehung.

Wir sind bei der Frage nach der Einwirkung von Nahrungsmangel auf die Zusammensetzung des Blutes vorwiegend auf die Resultate von Beobachtungen an verschiedenartigen Tieren angewiesen, deren Ergebnisse hier wie auf anderen Gebieten nur mit Vorsicht auf die menschliche Pathologie übertragen werden dürfen.

Die hauptsächliche Aufmerksamkeit der Untersucher hat sich seit langer Zeit auf die Veränderungen konzentriert, welche das Blut bei absolutem Nahrungsmangel mit oder ohne Aufnahme von Wasser erleidet. Von den früheren Untersuchern fanden Thakrah, Davy, Collard de Martigny bei hungernden Tieren eine Wasserabnahme des Blutes, und Magendie konstatierte mit zuverlässigen Methoden bei einer zu Tode hungernden, rotzkranken Stute, der alle 24 Stunden 6 Liter Wasser gereicht wurden, auf 1000 Teile Blut:

nach	6	tägigem	Hungern	178	Teile Trockensubstanz
„	8	„	„	191	„ „
„	15	„	„	197	„ „
„	17	„	„	244	„ „

Ebenso fand Simon eine Zunahme der Blutdichte beim Hungern, und H. Nasse konstatierte in den ersten Hungertagen beim Hunde eine leichte Abnahme, später aber eine Zunahme der Cruormenge des Blutes, auch wenn die Wasseraufnahme nicht behindert war. Wurde das Wasser jedoch entzogen, so trat schon nach 3—4 Tagen eine Zunahme der Trockenrückstände des Serum ein.

In klarster Weise sind die Verhältnisse des Blutes bei totaler Nahrungsentziehung von Panum in seiner klassischen Arbeit über die Veränderungen des Blutes infolge von Inanition auseinander-

gesetzt worden. Von Valentin war der wichtige Satz aufgestellt, daß die Natur eine gewisse unveränderliche Blutmenge festgesetzt habe, und daß sie ihre Menge auch in den Zehrkrankheiten, wo fast keine Nahrung genossen werde, durch Aufnahme aus den Geweben behaupte. Diese Anschauung wurde von Panum, in Übereinstimmung mit Heidenhain, dahin modifiziert, daß ein konstantes Verhältnis zwischen der Menge des Blutes und dem Körpergewicht bestehe, welches sich bei vollständiger Nahrungsentziehung nicht ändere.

Auch das relative Verhältnis der einzelnen Bestandteile des Blutes ändert sich nach Panum bei kompleter Inanition nicht auffällig, selbst wenn reichlich Wasser getrunken wird, das Blut nimmt vielmehr parallel dem Heruntergehen des Körpergewichtes allmählich an Menge ab, und nur das Serum zeigt eine erheblichere Abnahme der Trockensubstanz. Nach Panum hat man daher das Blut nicht als selbständiges Nährmaterial für die Organe, sondern nur als Transportmittel desselben aufzufassen, und nur ein gewisser Teil der im Serum enthaltenen Eiweißstoffe kann als eigentliches Ernährungsmaterial für die Organe betrachtet werden. Die anämische Blutbeschaffenheit tritt daher erst ein, wenn die Inanition beendet ist und die Regeneration des Blutes nicht gleichen Schritt mit der Zunahme der anderen Organe hält.

Auch Buntzen kommt zu dem Schlusse, daß bei Inanition infolge von Nahrungsentziehung das Plasma des Blutes schneller zerstört wird, als die roten Blutkörperchen.

Diese Anschauungen Panums über die Veränderungen des Blutes bei Tieren unter dem Einflusse absoluten Nahrungsmangels fanden ihre volle Bestätigung durch die exakten Bestimmungen, welche Voit an den einzelnen Organen eines hungernden Tieres im Vergleich mit einem gesunden, von vornherein mit dem Hungertiere möglichst gleichartigen Tiere ausführte. Im Jahre 1866 berichtete Voit (1) über eine derartige Untersuchungsreihe an einer Katze und später (2) an einem Hunde, welcher nach 22tägigem Hungern im Vergleich mit dem gesunden 32% seines Blutgewichtes eingebüßt hatte, wobei jedoch die festen Bestandteile des Blutes von 18,11% auf 21,75% zugenommen hatten, und das Verhältnis des Blutgewichtes zu dem der Eingeweide und Muskeln annähernd das gleiche geblieben war.

Die späteren Untersuchungen von Herrmann und Groll ergaben bei Katzen und Hunden unter totaler Nahrungsentziehung eine Eindickung des Blutes, und zwar ein verhältnismäßig stärkeres Steigen des Hb-Gehaltes (nach Fleischl) als der Trockenrückstände und zeigen somit ebenfalls, daß die andern festen Bestandteile des Blutes bei Inanition eher aufgezehrt werden, als das Hämoglobin. Ebenso fand

Polétaew bei kompleter Inanition Vermehrung der roten Blutkörperchen bis zum Tode.

Es geht mithin aus allen diesen Tierversuchen hervor, daß bei kompleter Inanition die Gesamtmenge des Blutes proportional der Körpergewichtsabnahme sinkt, das Blut mithin ebenfalls atrophisch wird, und daß das Serum eine Abnahme des Eiweißgehaltes bei Zunahme des Salzgehaltes (Nasse) zeigt. Daß bei gleichzeitiger Wasserentziehung das Blut eingedickt wird, ist dabei leicht verständlich.

Lediglich die viel zitierte Mitteilung von Vierordt, nach welcher bei einem Murmeltier im Verlaufe des Winterschlafes die Zahl der roten Blutkörperchen von 7,748 Mill. auf 2,355 Mill. herunterging, steht, sofern man dieselbe überhaupt mit den anderweitigen Beobachtungen vergleichen kann, mit denselben im Widerspruche.

Die Blutuntersuchungen, welche an hungernden, sonst aber gesunden Menschen ausgeführt sind, betreffen vornehmlich die in den letzten Jahren von mehreren Seiten beobachteten Hungerkünstler und sind lediglich auf die Zahl der korpuskulären Elemente und des Hämoglobingehaltes (letzteres mittels kolorimetrischer Apparate) ausgeführt.

Schon vorher beobachtete Senator (1) bei einer schlafsüchtigen Patientin, welche zeitweise unter fast vollständiger Nahrungsenthaltung lebte, ein leises Ansteigen der Zahl der roten Blutkörperchen und des Hämoglobingehaltes.

Zu ähnlichen Resultaten kamen Senator und Fr. Müller bei ihren Untersuchungen an den Hungerkünstlern Cetti und Breithaupt, und zwar fanden sie bei letzterem

vor dem Hungerversuch	4,953200	r. Bl.,	107 % Hb.
am 2. Täge nach Beginn des Versuches	5,154000	„ „	114 % „
am 6. Hunger- (Schluß-) tage	4,801000	„ „	130 % „
am 2. Eßtage	4,812000	„ „	114 % „

Luciani beobachtete bei Succi während des Hungerns im allgemeinen ein leichtes Ansteigen der Zahl der roten Zellen mit ziemlich erheblichen täglichen Schwankungen, die auf die jeweilige Wasseraufnahme und dadurch bedingte Blutverdünnung zurückgeführt wurden. Das Hämoglobin (Fleischl) schloß sich im allgemeinen dem Verhalten dieser Zahlen an, doch glaubt Luciani, daß zeitweise ein gewisser Verlust von Hämoglobin ohne erhebliche Verminderung der Zahl eintrat. Auf das Verhalten der Leukocyten, welche nach den genannten Autoren während des Hungers abnehmen, werden wir weiterhin zurückkommen.

Wie man sieht, stimmen die am Menschen in der absoluten Abstinenz von Nahrung erhaltenen Zahlen für gewisse Blutwerte gut mit denen im Tierexperiment gewonnenen überein.

Das Verhalten des Blutes nach Beendigung der absoluten Nahrungsentziehung.

Bei der Frage, ob durch Nahrungsentziehung eine wirkliche Anämie entstehe, haben sich die meisten Autoren damit begnügt, die im vorstehenden mitgeteilten Tatsachen als abgeschlossene Werte zu betrachten und ihr Urteil dahin abgegeben, daß, wie z. B. Ehrlich-Lazarus schreiben, „die akute völlige Nahrungsentziehung nicht imstande ist, eine Anämie zu erzeugen", daß vielmehr nur eine Atrophie des Gesamtblutes proportional der Atrophie aller anderen Gewebe eintrete.

Diese Ansicht ist nur für den einen Fall richtig, daß die Abstinenz bis zum Tode fortgeführt wird, sie trifft aber keinesfalls für die viel häufigeren und wichtigeren Fälle zu, bei denen nach einigen Hungertagen wieder eine gemischte Nahrungszufuhr stattfindet.

Schon bei der Zufuhr von mäßigen Mengen ist das Verhalten des Blutes nicht so gleichmäßig, wie bei absoluter Abstinenz, vielmehr zeigen die nachfolgenden Zahlen von Tauszk, daß unter dieser Modifikation beim Hungern eine deutliche Abnahme der roten Blutkörperchen im Beginne des Hungerns stattfindet.

Tauszk fand bei Succi, welcher in einem 30tägigen Hungerversuche 14 kg an Körpergewicht einbüßte, am

3.	Hungertage	5,246000	rote,	9600	weiße	Blutk.
8.	„	4,840000	„	8300	„	„
13.	„	4,932000	„	7200	„	„
17.	„	5,136000	„	6900	„	„
21.	„	5,160000	„	5500	„	„
25.	„	5,268000	„	4800	„	„
30.	„	5,472000	„	4200	„	„

Es trat also anfänglich eine deutliche Veränderung des Blutes ein, und die definitive Eindickung des Blutes erreichte keinen sehr hohen Grad trotz der enorm langen Dauer des Versuches.

Viel wichtiger aber ist die Frage, wie sich das atrophische Blut nach Beendigung des Hungerns gegenüber dem Gesamtorganismus verhält.

Von vornherein kann gar kein Zweifel darüber sein, daß das Blut bei absoluter Flüssigkeitsentziehung in hohem Maße eingedickt wird, und daß durch diesen Wasserverlust die wirkliche Einbuße, welche es an seinen Bestandteilen erlitten hat, lediglich verdeckt ist, daß wir also mit einem ganz unnatürlichen Zustande dieses flüssigen Gewebes zu tun haben, dessen Volumen- und Gewichtsabnahme unter keinen Umständen in direkte Proportion zu der Abnahme, beispielsweise des Fettgewebes, gesetzt werden kann, da hier ein wirklicher Verlust von

organischer Substanz vorliegt, während das Blut in erster Linie eine unnatürliche Volumenabnahme durch Wasserverlust erlitten hat.

Es ist also auch von vornherein zu erwarten, daß nach Unterbrechung eines Hungeraktes in erster Linie ein Wiederersatz des Wassers im Blute stattfinden und eine wesentliche Änderung dieses scheinbar rein atrophischen Verhaltens eintreten wird.

Da wir in der Literatur keinem länger fortgeführten Versuche über diese Frage begegnet sind, so hat vor einiger Zeit Herr Dr. Kieseritzky unter meiner Leitung eine Reihe von Versuchen an Kaninchen ausgeführt, derartig, daß die Tiere einige Tage einer absoluten Nahrungsentziehung unterworfen wurden und nach Beendigung dieser Abstinenzzeit zum Teil eine volle Nahrungsration, zum Teil noch einige Zeit nach der Abstinenz eine ungenügende Menge von Futter erhielten. Dabei wurde das Blut aus einer Ohrvene fortlaufend auf die Zahl der Zellen, auf das spezifische Gewicht des Blutes selbst und des Serum, ferner auch auf morphologische Veränderungen der Zellen untersucht, von denen gleich vorweg bemerkt sei, daß sich keine degenerativen Erscheinungen an den Erythrocyten fanden.

Der Übersicht wegen lasse ich hier einige Tabellen des Herrn Kieseritzky folgen (s. S. 243—245).

Aus diesen Versuchen geht hervor, 1. daß nach einer mehrtägigen absoluten Nahrungsentziehung ein erheblicher Wasserverlust im ganzen Blute und im isolierten Serum eintritt; 2. daß nach Beendigung des Hungerns trotz der Aufnahme von reichlicher wasserreicher Nahrung der Wasserverlust im Blute noch nicht sofort ausgeglichen wird, daß vielmehr die Eindickung noch eine kurze Zeit bestehen bleibt, ein Befund, der mir von Wichtigkeit zu sein scheint, da er zeigt, daß nach der starken Wasserabgabe in der Hungerzeit in erster Linie die stabilen Organe ihren Wasserverlust zu decken bestrebt sind und das Blut erst in zweiter Linie sein Defizit an Wasser auszugleichen vermag.

3. Zeigt sich — und das ist für unsere Fragen das Wichtigste —, daß nach der Wiederaufnahme der vollen Nahrung die Konzentration des Blutes und des Serum ganz erheblich unter die Norm sinkt, und daß diese Blutverdünnung erst beträchtlich später wieder ausgeglichen wird, nachdem sich das normale Körpergewicht wiederhergestellt hat. Es zeigt sich also, daß die Tiere nach dem Hungern absolut und relativ (d. h. im Verhältnis zu ihrem Körpergewicht) anämisch werden, weil eben der Eiweißverlust viel langsamer ausgeglichen wird, als der Wasserverlust, und weil mit großer Wahrscheinlichkeit die stabilen Organzellen eher ihr Defizit an flüssigen und festen Stoffen decken, als das flüssige Blut, der Träger

und Vermittler dieser Stoffe für die arbeitenden Organe. Auf die Resultate des 3. Versuches werden wir gleich zurückkommen.

Die Leukocyten zeigen bei Inanition, wie die Untersuchungen an Cetti und Succi ergaben, eine beträchtliche Verringerung der Zahl und insofern morphologische Veränderungen, als nach Okintschitz die relative Menge der Lymphocyten und polymorphkernigen Leukocyten abnimmt, die eosinophilen Zellen dagegen zunehmen, während bei der Auffütterung (es handelte sich um Kaninchen) das umgekehrte Verhältnis eintritt. Polétaew fand, ebenfalls in Tierexperimenten, bei Inanition im Beginn eine Verminderung, später eine Vermehrung der Leukocyten.

Das Verhalten des Blutes bei ungenügender Ernährung.

Wenn somit an der Tatsache, daß durch absolute Nahrungsentziehung eine wirkliche Anämie entsteht, nicht gezweifelt werden kann, so ist die zweite Frage schwieriger zu beantworten, nämlich wie sich die Verhältnisse des Blutes gestalten, wenn entweder eine der Quantität nach ungenügende Nahrung während einer gewissen Zeit von gesunden Menschen aufgenommen wird, oder wenn zwar die Quantität, d. h. der Brennwert der Nahrung ausreichend, aber die Qualität nach irgend einer Richtung hin ungenügend ist.

Der Einfluß verschiedenartiger Nahrung auf das Blut ist wiederum ganz besonders in Tierversuchen studiert worden, und zwar fand Nasse ein leichtes Heruntergehen des spezifischen Gewichtes des Blutes bei Brotfütterung im Gegensatz zur Fleischfütterung, ebenso fanden Verdeil und Subbotin den Hämoglobingehalt des Blutes größer bei Fleischfütterung, als bei Brotfütterung, und Bischoff und Voit beobachteten nach Brotfütterung bei Fleischfressern eine Zunahme des Blutes an Wasser.

Interessant ist eine Beobachtung von Leichtenstern, welcher bei sich selbst unter dem Einflusse einer reichlichen Ernährung ein beträchtliches Steigen des Hämoglobingehaltes beobachtete. Leichtenstern kommt auf Grund der älteren Literaturangaben zu dem Schlusse, „daß die Zusammensetzung des Blutes durch unvollständige, mangelhafte Ernährung Veränderungen erleidet, das Blut wasserreicher und besonders an Blutkörperchen ärmer wird."

In bemerkenswertem Gegensatze zu dieser Anschauung stehen Untersuchungen, welche H. v. Hößlin mit zuverlässigen Methoden an Hunden ausführte, die unter verschiedenen Ernährungsbedingungen gehalten wurden. v. Hößlin beobachtete bei zwei jungen Hunden gleichen Wurfes und gleichen Anfangsgewichtes, von welchen der eine nur ein Drittel

I. Versuch.

1 Jahr altes Tier	Vor dem Hungern	Am Schlusse des Hungerns	Nach reichlicher Fütterung	Desgl.	Desgl.	Desgl.	Desgl.	Desgl.	Desgl.	Bemerkung
Datum	28./10.	1./11.	2./11.	3./11.	4./11.	6./11.	9./11.	12./11.	18./11.	Das Tier erhielt nach dem Hungern die früher gewöhnte Nahrung
Körpergewicht	1865 g	1475 g	1559 g	1624 g	1689 g	1637 g	1837 g	1889 g	1893 g	
Spez. Gew. des Blutes . .	1053	1056	1055	1047	1045,5	1046	1048	1050,5	1053,5	
Spez. Gew. des Serum . .	1031,5	1036	1033	1029	1026	—	1029	1031	1031	
Zahl d. roten Blutkörperchen	5 492 000	6 614 000	6 056 000	—	4 176 000	4 112 000	—	5 184 000	5 544 000	

II. Versuch.

8 Monate altes Tier	Vor dem Hungern	Während des Hungerns	Desgl.	Desgl.	Am Schlusse des Hungerns	Nach reichlicher Fütterung	Desgl.	Desgl.	Desgl.	Desgl.	Desgl.	Desgl.	Desgl.	Desgl.	Desgl.	Desgl.	Bemerkung
Datum . . .	29./11.	30./11.	1./12.	2./12.	3./12.	4./12.	5./12.	6./12.	7./12.	8./12.	9./12.	10./12.	11./12.	12./12.	13./12.	14./12.	Das Tier erhielt nach dem Hungern die früher gewöhnte Nahrungsmenge
Körpergewicht	2950 g	2750 g	2715 g	2622 g	2515 g	2883 g	2900 g	2895 g	3023 g	3010 g	2980 g	3017 g	2970 g	2877 g	2980 g	3125 g	
Spez. Gew. des Blutes . . .	1058,5	—	—	—	1060	1057,5	1056	1055,5	—	—	1054,5	—	—	1056,5	—	1058	
Spez. Gew. des Serum . . .	1030	—	—	—	1032	1029	1028	1028	—	—	—	—	—	1029,5	—	1030,5	
Zahl der roten Blutkörperch.	5704000	—	—	—	6410000	5464000	—	4962000	—	—	4500000	—	—	5000000	—	5539000	

III. Versuch

6 Monate altes Tier	Unmittelbar vor Beginn des Hungerns	Nach 24stündigem Hungern	Nach 48stündigem Hungern	Nach Darreichung von 115 g Kohlrüben	Nach 80 g Kohlrüben	Nach 80 g Kohlrüben	Nach 60 g Kohlrüben	Nach 60 g Kohlrüben	Nach 60 g Kohlrüben	Nach 80 g Kohlrüben und Wasser	Nach 70 g Kohlrüben und Wasser	Nach 125 g Kohlrüben und Wasser	Nach 200 g Kohlrüben und Wasser
Datum	19./11.	20./11.	21./11.	22./11.	23./11.	24./11.	25./11.	26./11.	27./11.	28./11.	29./11.	30. 11.	1./12.
Körpergewicht . {	g 2850	g 2668	g 2583	g 2640	g 2617	g 2662	g 2580	g 2580	g 2490	g 2507	g 2473	g 2523	g 241
Spez. Gew. d. Blutes	1053	—	1055	—	1055	—	1054	—	1054,5	—	—	1053	—
Spez. Gew. d. Serum	1031		1032	—	1032,5	—	1031	—	1032	—	—	1029	—
Zahl der roten Blutkörperchen . . .	5810000	—	—	—	—	—	5968000	—	—	—	—	—	—

der Nahrung des anderen erhielt und daher beträchtlich im Körpergewicht gegen den anderen zurückblieb, im Verlaufe von Monaten bis zu $1^1/_2$ Jahren keine nennenswerten Verschiedenheiten in der Zusammensetzung des Blutes, zeitweise zeigte sich sogar der Gehalt an roten Blutkörperchen und Hämoglobin bei dem schlechtgenährten Hunde vermehrt. Auch die Trockensubstanz des Serum war nur in mäßigem Grade bei demselben herabgesetzt.

Auch den Einfluß eiweißreicher Nahrung gegenüber eiweißarmer studierte v. Hößlin bei zwei Hunden, von welchen der eine reines Eiweißfutter, der andere das Minimum des unbedingt nötigen Eiweißes mit Kohlehydraten und Fett erhielt, wobei nach 7 Monaten der letztere nur um ein Geringes niedrigere Ziffern der roten Blutkörperchen und des Hämoglobins aufwies, während der Trockenrückstand des Serum bemerkenswerterweise sogar etwas höher war, als bei dem mit Eiweiß gefütterten Hunde. v. Hößlin zitiert dabei Nasse, welcher die Trockensubstanz des Serum ebenfalls bei Kartoffelfütterung höher fand, als bei Fleischfütterung und überhaupt unabhängig vom Eiweißgehalt der Nahrung. Nach v. Hößlin ist der Einfluß mangelhafter Nahrung auf das Blut lediglich darin zu suchen, daß das Blut an der allgemeinen Atrophie des Körpers Anteil nimmt, relativ jedoch unverändert bleibt. Finden sich deutliche anämische Zustände, so beruhen dieselben entweder darauf, daß durch krankhafte Vorgänge, Fieber usw. rote Blutkörperchen zerstört werden und in der Periode schlechter Ernährung die Regeneration sehr verlangsamt ist, oder daß beim Übergange in bessere Ernährungsbedingungen die Blutmenge mit dem Körpergewicht schneller wächst, als die Zahl der neugebildeten roten Blutkörperchen, so daß eine Verdünnung des Blutes eintritt.

Fortsetzung.)

Nach 400 g Kohlrüben und Wasser	Nach 450 g Kohlrüben und Wasser	Von diesem Tage an: nach Darreichung des früheren gewohnten Bedarfs, an gemischter Nahrung: Kohl, Kohlrüben, Brot und Hafer												
2./22.	3./12.	4./12.	5./12.	6./12.	7./12.	8./12.	9./12.	10./12.	11./12.	12./12.	13./12.	14./12.	15./12.	16./12.	17./12.
g	g	g	g	g	g	g	g	g	g	g	g	g	g	g	g
2423	2423	2625	2657	2662	2667	2755	2717	2772	2737	2757	2900	2908	2833	2900	2900
—	—	—	1048	—	—	—	—	1051,5	—	—	—	1051	—	—	1053
—	—	—	1027	—	—	—	—	—	—	—	—	1029	—	—	1031,5
—	—	—	4000000	—	—	—	—	4800000	—	—	—	5000000	—	—	5600000

Da fast alle diese erwähnten Ansichten über die Einwirkung qualitativ ungenügender Nahrungszufuhr auf Erfahrungen an Tierexperimenten beruhen, welche nach den Untersuchungen von Fr. Müller und J. Munk (1) gerade in bezug auf den Stoffwechsel im Hungerzustande wesentliche Verschiedenheiten gegenüber den Verhältnissen beim Menschen darbieten, da ferner das Heranziehen junger, im Wachsen begriffener Hunde bedenklich ist, weil im sich entwickelnden Körper möglicherweise Anpassungen der Organe und des Blutes an geringe Nahrungsmengen auftreten können, habe ich (s. Lit.) eine Anzahl von Versuchen über diese Frage bei Menschen angestellt.

Es ergab sich dabei, daß bei eiweißarmer und dabei an Brennwerten unzureichender Nahrung eine Wasserzunahme im Blute eintritt, welche besonders deutlich bei gleichzeitiger starker körperlicher Tätigkeit in die Erscheinung trat.

Diese Wasserzunahme betraf in allen vier Versuchen vorzugsweise das Blutserum, welches einen mehr oder weniger erheblichen Eiweißverlust in den zwischen 4 und 8 Tagen schwankenden Versuchsperioden erlitt. Diese Wasserzunahme kann vielleicht als Teilerscheinung einer allgemeinen Wasserzunahme des Körpers, wie sie nach J. Munk (2) bei ungenügender Ernährung auftritt, aufzufassen sein. Zum Teil aber ist sie sicher als Folge einer Verringerung des Eiweißbestandes im Plasma zu betrachten, welche ihrerseits lediglich als Teilerscheinung der allgemeinen Verarmung des Körpers an Eiweiß anzusehen ist.

In deutlichster Weise zeigt sich in dem Versuche Nr. 3 der obigen Tabelle, wie nach einer kurzen Hungerzeit von zwei Tagen zunächst eine Abnahme von Wasser im Blute und Serum stattfindet, wie dieses Verhältnis auch weiter noch besteht, nachdem eine geringe Menge von Nahrung gegeben wird, und wie erst im weiteren Verlaufe, nachdem größere Mengen wasserreicher Nahrung gegeben wurden, eine zunächst

im Serum, dann auch im Gesamtblute deutliche Wasserzunahme eintritt, so daß sich eine hydrämische Form der Anämie entwickelt, die auch dann noch besteht, nachdem bei voller Ernährung das Körpergewicht zur Norm zurückgekehrt ist.

Ich glaube deshalb, im Anschluß an die Anschauung der älteren Autoren schließen zu dürfen, daß eine in ihrer Zusammensetzung ungenügende Nahrung beim Menschen, und zwar am stärksten bei schwerer körperlicher Arbeit zur Anämie führt, welche sich im Beginne in Herabsetzung des Eiweißgehaltes des Serum dokumentiert, in späteren Stadien aber wohl unzweifelhaft auch zu Schädigungen der roten Blutkörperchen führt, da eine völlige Integrität dieser Zellen bei hydrämischer Beschaffenheit des Serum auf die Dauer nicht wohl denkbar ist.

Einfluß von Eisenmangel in der Nahrung auf die Blutbildung.

In neuerer Zeit hat v. Bunge im Verein mit seinen Schülern Abderhalden und Häusermann die Frage nach der Bedeutung des Eisens für den Organismus in einer Reihe von experimentellen Arbeiten erörtert, auf die wir bei Besprechung der Therapie näher zurückkommen werden.

Hier sei von diesen Arbeiten nur erwähnt, daß nach v. Bunge eine ungenügende Menge von Fe in der Nahrung bei dem heranwachsenden Organismus die Entwicklung des Blutes in schwerer Weise schädigen kann, so daß z. B. eine über das erste Lebensjahr fortgesetzte ausschließliche Ernährung des Kindes mit der sehr eisenarmen Milch zu anämischer Blutbeschaffenheit führt, eine Tatsache, die auch von Heubner und Monti bestätigt wird und für die wohl jeder aus seiner Praxis bestätigende Beispiele anführen kann.

Die merkwürdige Erscheinung, daß ein Kind in den ersten 9 Monaten seines Lebens trotz der geringen Eisenmenge in der Milch den Aufbau seines Blutes zu leisten vermag, erklärt v. Bunge aus der von ihm gefundenen Tatsache, daß der Neugeborene mit einer verhältnismäßig großen Menge von Reserveeisen zur Welt kommt, die z. B. bei Tieren in der Leber das Fünffache an Eisen repräsentiert, gegenüber der Leber von Erwachsenen. Auch in den anderen Organen ist der Eisengehalt beim Neugeborenen vermehrt.

Nach Ansicht von v. Bunge können auch bei jungen Individuen im späteren Alter, z. B. bei jungen Näherinnen, die sich vorzugsweise von sehr eisenarmer Kost, wie Milch, Kaffee, Weißbrot ernähren, anämische Zustände eintreten.

Wenn man diesen Ansichten, die sich mit den Erfahrungen in der Praxis durchaus decken, nur beipflichten kann, so darf man aber andererseits die Bedeutung des Eisens auch nicht überschätzen und ganz summarisch jede Anämie, die sich infolge ungenügender Ernährung entwickelt, auf das Defizit an Eisen beziehen, wie dies z. B. Lazarus tut.

Alle Experimente bei Tieren und Beobachtungen bei Menschen über die anämisierende Wirkung bei Eisenmangel beziehen sich, sofern sie überhaupt mit den Verhältnissen des gewöhnlichen Lebens verglichen werden können, auf jugendliche Individuen, die zum Aufbau, d. h. zur Neubildung von Blutzellen einer erhöhten Eisenzufuhr bedürfen, bei deren Mangel naturgemäß eine zum übrigen Organwachstum proportionale Hämoglobinmenge sich nicht bilden kann, so daß eine relative Hb-Armut (Oligochromämie) die ganz natürliche Folge des Eisenmangels ist.

Ganz anders dagegen verhält es sich bei Erwachsenen, deren Blutbildung abgeschlossen ist. Hier entwickelt sich infolge von Nahrungsmangel niemals in erster Linie eine Verarmung der Zellen an Hb, vielmehr eine Eiweißverarmung im Serum, eine Verringerung der Zahl der Blutzellen und erst später zeigen die Zellen eine Verringerung an Hb. Berücksichtigt man ferner den äußerst geringen Tagesbedarf an Eisen, den ein erwachsener Organismus mit einer Gesamteisenmenge von 2,4—3,2 g (nach v. Bunge) hat, und der sich nur nach wenig Milligrammen beziffern kann, so ist von vornherein bei der Unterernährung unserer arbeitenden Bevölkerung eine Anämie infolge von Eisenmangel ausgeschlossen, da in deren Hauptnahrungsmitteln, wie Roggenbrot (häufig mit Kleie), Kartoffeln und gewissen Hülsenfrüchten eine vollkommen genügende Eisenmenge vorhanden ist, um den täglichen minimalen Verlust an Fe zu decken.

Wie gering tatsächlich die Rolle des Eisens bei diesen Anämien ist, kann man schließlich aus der Unwirksamkeit der medikamentösen Eisengaben bei Anämien im erwachsenen Alter ersehen.

Einfluß vermehrter Eiweißausscheidung auf das Blut.

Die Frage, ob eine längere Zeit hindurch fortgesetzte Steigerung der Ausscheidung stickstoffhaltiger Produkte in ähnlicher Weise auf das Blut wirkt, wie ein dauerndes Defizit von Eiweiß in der Nahrung, ist schwierig zu beantworten, weil bei den meisten Krankheiten, die mit gesteigertem Eiweißzerfall einhergehen, sonstige schädliche Einflüsse mitwirken, die meistens toxischer Natur und daher an und für sich imstande sind, anämisierend zu wirken.

Nach den Beobachtungen über den Wiederersatz der im Hungern verlorenen Substanzen ist es sehr wahrscheinlich, daß auch bei gesteigertem Gewebszerfall in den Organen das Blut in unmittelbare Mitleidenschaft gezogen wird und Ersatzmaterial aus dem Plasma an die Gewebe abgibt.

Direkt bewiesen ist diese Annahme nicht, doch kann ich hierbei auf die Verhältnisse hinweisen, welche sich bei chronischer Dysenterie im Darme abspielen, wenn der Ulcerationsprozeß keine aktive Rolle mehr spielt, sondern wesentlich die abnormen Sekretionsverhältnisse in dem auf weite Strecken seiner Schleimhaut beraubten Darme die Blutmischung beeinflussen.

Es findet sich hier, wie zuerst C. Schmidt gezeigt hat und wie ich in eigenen Stoffwechseluntersuchungen (s. bei Ruhr) bestätigen konnte, eine starke Transsudation von eiweißhaltiger Flüssigkeit nach dem Darme statt, die nicht auf Produktion von Eiter beruht, und es entwickelt sich infolgedessen ein hoher Grad von Hydrämie, ohne daß die roten Zellen direkt geschädigt würden.

Es scheint somit eine Steigerung der Eiweißausscheidung in derselben Weise zunächst das Blutserum zu schädigen, wie ein Defizit in der Eiweißzufuhr.

4. Entstehung von Anämien durch Atrophie des Gesamtblutes.

Bei verschiedenen Krankheiten begegnen wir einem eigentümlichen Verhalten des Blutes, welches darin besteht, daß bei deutlicher, manchmal geradezu extremer Blässe des ganzen Körpers eine Veränderung im einzelnen Blutstropfen weder an den Zellen, noch in der sonstigen Zusammensetzung nachweisbar ist. Es sind dies Krankheiten, welche mit allgemeiner Kachexie einhergehen, aber allem Anscheine nach keine direkten Blutgifte produzieren. Bei solchen Krankheiten können Einflüsse wirksam sein, welche einer hydrämischen Entwicklung entgegenwirken dadurch, daß Flüssigkeit dauernd aus dem Blute an die Gewebe abgegeben wird, wie das z. B. beim Hungern infolge der Wasserverarmung der Gewebe stattfindet. Hierdurch erhält das Blut, welches sonst bei allen marantischen Zuständen bei Abnahme der Zellen und Zunahme des Wassergehaltes beteiligt ist, eine unnatürlich hohe Konzentration, ebenso wie das Blut beim Hungern unnatürlich wasserarm ist.

Trotzdem sind diese Kranken im wahren Sinne des Wortes anämisch, denn es fließen, wie man sich schon bei einer Inzision in die Haut des Lebenden, noch vielmehr aber bei Durchschneidung der Organe bei

der Sektion überzeugen kann, aus den Geweben so spärliche Blutstropfen heraus, daß hier an einer Abnahme des Gesamtblutes, einer „Atrophie“ des Blutes nicht gezweifelt werden kann.

Ob diese Atrophie des Blutes ganz proportional der Atrophie der anderen Organe erfolgt, ist natürlich nicht zu entscheiden, es ist auch ganz nebensächlich, da sich dieses Blut in einem künstlich konzentrierten Zustande befindet, welcher sofort in eine deutliche Hydrämie übergeht, wenn die Einflüsse aufhören, welche zur Eindichtung des Blutes führen. Bei Besprechung der Tuberkulose und der Addisonschen Krankheit werden wir auf diese Verhältnisse zurückkommen.

5. Entstehung von Anämien durch hygienische Schädlichkeiten verschiedener Natur.

Es ist eine alltägliche Beobachtung, daß Menschen, die ihr Leben vorzugsweise in der Zimmerluft zubringen, womit gleichzeitig fast immer eine geringere Tätigkeit der Gesamtmuskulatur verbunden ist, eine allgemeine Blässe der Haut zeigen, die besonders auffällig wird, wenn man derartige Menschen mit solchen vergleicht, die tagsüber im Freien beschäftigt sind, dabei ihre Muskulatur stark in Anspruch nehmen und eine lebhafte Rotfärbung der unbedeckten Haut zeigen.

Man braucht indes zu dieser Vergleichung keineswegs zwei verschiedene Menschen zu nehmen, sondern kann an einem und demselben Individuum die blasse „Stubenfarbe“ einer gesunden Rotfärbung weichen sehen, wenn die gewohnte Zimmerluft mit einem längeren Aufenthalt im Freien mit körperlichen Übungen vertauscht wird. Nur eine Minderzahl behält auch dann ihre habituelle Blässe der Haut.

Unzweifelhaft ist diese blasse Hautfarbe keineswegs ein Zeichen von wirklicher Anämie, sondern sie hängt lediglich mit einer geringeren Durchblutung der peripherischen Gefäße in der Haut zusammen, denen in der Stubenluft die Reizwirkung der frischen Luft, des Windes, des Wechsels von Wärme und Kälte fehlt, die beim Aufenthalt im Freien einen fortwährenden Wechsel in der Blutzufuhr zum Ausgleich der Temperaturdifferenzen bedingt.

Es handelt sich hierbei also lediglich um Anomalien in der Verteilung des Blutes in den verschiedenen Gefäßprovinzen, nicht um Anomalien in der Zusammensetzung des Blutes.

Andererseits aber ist nicht in Abrede zu stellen, daß besonders bei jugendlichen Individuen, die in schlecht belichteten, schlecht erwärmten und schlecht ventilierten, häufig dabei feuchten Wohnungen leben und aufwachsen, eine wirkliche Anämie sich entwickelt, die anscheinend auf diese hygienischen Schädlichkeiten zurückzuführen ist.

A. Einfluß chemischer Veränderungen der Luft.

Die Frage, wie diese Anämien infolge schlechter Wohnungsverhältnisse zu erklären sind, ist sehr schwierig zu beantworten.

Es liegt am nächsten, daran zu denken, daß irgend welche chemischen Schädlichkeiten in der verdorbenen Luft dumpfiger Wohnungen und staubiger Fabrikräume einen deletären Einfluß auf die Blutbildung ausüben, und tatsächlich dürften in manchen Fabrikbetrieben die zur Entwicklung kommenden Staubsorten und Gase als direkte anämisierende Prinzipien anzusehen sein.

Nach Labadie-Lagrave ist es der Mangel an Sauerstoff und die Überladung der Luft mit Kohlensäure, welche bei den in Städten gedrängt zusammen wohnenden Menschen die Anämie bewirkt. Die O-Spannung sinkt in schlecht ventilierten Räumen und die Dekarbonisation des Blutes wird infolgedessen gestört, so daß man nach diesem Autor unter den gewöhnlichen Verhältnissen der Großstadt nicht nötig hat, noch besondere, in der Luft enthaltene Gifte zur Erklärung der anämischen Blutbeschaffenheit zu suchen.

Man könnte aber auch annehmen, daß Licht und Luft auf die Hämoglobinbildung einen anregenden Einfluß ausüben, ebenso wie die Bildung des Chlorophylls der Pflanzen von der Einwirkung des Lichtes abhängt; haben doch die neueren Untersuchungen nahe chemische Beziehungen zwischen diesen beiden, für das Leben der Tier- und Pflanzenwelt so wichtigen Stoffe ergeben.

Wright betont neuerdings die Übereinstimmung der Bedeutung des Chlorophylls für die Pflanzen mit der des Hämoglobins für die Tierwelt und hält letzteres lediglich für eine rote Modifikation des Pflanzenfarbstoffes. Er stellt demgemäß die Bleichsucht der Pflanzen in Parallele mit der Hämoglobinarmut (Chlorose) der Menschen.

B. Einfluß des Lichtes auf das Blut. Die arktische Winternacht.

Von der eben erwähnten Überlegung ausgehend, daß das Sonnenlicht einen direkten Einfluß auf die Bildung des Hämoglobins haben könne, habe ich vor einigen Jahren (1898) Herrn Dr. Schönenberger aufgefordert, diese Frage an der Hand der Literatur durch eigene Experimente zu erforschen, und es fand sich hierbei zunächst die überraschende Tatsache, daß eine überaus große Zahl von Einzelarbeiten über den Einfluß des Lichtes auf den tierischen Organismus in der ganzen Literatur verstreut vorhanden ist, deren Summe sich auf mehrere Hundert erstreckt, so daß sich Schönenberger schon durch die Zusammenstellung dieses weit verstreuten Materials ein großes Verdienst erworben hat.

Da es sich hier nur um den Einfluß des Lichtes auf das Blut handelt, so erwähne ich, daß Schönenberger für seine Studien zunächst solche Beobachtungen benutzte, bei welchen Menschen und Tiere längere Zeit hindurch unter völligem Abschluß des Sonnenlichtes gelebt hatten.

Hierbei fanden sich nun folgende interessante Beobachtungen über Reisende in den Polargegenden, welche zeigen, wie vorsichtig man bei der Ableitung mancher Krankheitszustände von äußeren Einflüssen sein muß. So schreibt Rubner in seinem Lehrbuche der Hygiene 1895, S. 123: „Erst mit dem Beginn der Polarnacht wankt die Gesundheit. Schläfrigkeit und Abneigung gegen Bewegung befallen die einen, Schlaflosigkeit und Gemütsdepression die andern. Alle zusammen aber leiden an anämischen Zuständen, blaß-grüngelbliche Verfärbung der Haut tritt ein. Keine Beobachtung könnte mehr, wie jene an den Polarreisenden, deutlicher den Anteil, den das Sonnenlicht an unserem Wohlergehen nimmt, erweisen. Die frische, reine Luft, an der es wahrlich den Nordpolfahrern nicht zu fehlen pflegt, reicht allein zur Erhaltung der Gesundheit nicht aus.“ Ähnlich äußert sich auch Flügge in seinem Grundriß der Hygiene.

Dieser früheren Auffassung gegenüber hat aber die Nansensche Expedition ergeben, daß nicht die geringste Verschlechterung der Blutmischung in der mehrmonatlichen arktischen Nacht zustande kommt, sofern die Ernährung durch eine gute Proviantierung gesundheitsmäßig geleistet wird, und es kann keinem Zweifel unterliegen, daß die Anämien und Kachexien der früheren Polarfahrer lediglich skorbutische Erscheinungen infolge der schlechten Ernährung gewesen sind. (Vgl. später bei Skorbut.)

Schönenberger wandte sich ferner an verschiedene Bergwerke mit der Bitte um Auskunft über das Verhalten der dort beschäftigten Pferde und erfuhr von 10 Veterinärärzten verschiedener Gruben, daß Pferde, welche 10—24 Jahre ununterbrochen in den Bergwerken unter völligem Ausschluß des Tageslichtes ihre Arbeit leisten, niemals anämische oder sonstige Erkrankungen zeigen, die auf den Mangel des Tageslichts zu beziehen sind.

Eigene Untersuchungen stellte Schönenberger unter meiner Leitung an Kaninchen an, welche teils in völliger Dunkelheit gehalten wurden, teils eine Gipsmaske vor den Augen erhielten, da von einigen Autoren der wesentlichste Einfluß des Lichtes in seiner Wirkung auf das Auge gesehen wird. Das Resultat dieser Versuche war, daß nach 30—40tägigem Aufenthalte in der Dunkelheit oder nach Ausschaltung der Augenbeleuchtung eine mäßige Zunahme an Zellen und festen Substanzen im Blute auftrat, welche wahrscheinlich auf eine Verarmung des Blutes an Wasser zurückzuführen war, da das Serum am Ende der Versuche stets eine recht beträchtliche Eindickung zeigte.

Wir haben in diesen Versuchen keine abschließenden Resultate gesehen, vielmehr dürfte es sich sehr empfehlen, dieselben in gut eingerichteten physiologischen Laboratorien weiter zu verfolgen und dabei die Ernährung der Tiere genau zu kontrollieren.

Auf Grund all dieser Beobachtungen an Menschen und Tieren kommt Schönenberger zu dem berechtigten Schlusse, daß der erwachsene Organismus den Abschluß des Sonnenlichtes lange Zeit ohne Schaden für seine Blutbildung ertragen kann.

Ganz anders aber verhält es sich mit der Einwirkung des Sonnenlichtes auf die sich entwickelnde einzelne Zelle, wie auf den ganzen Organismus, denn es kann aus den zahlreichen von Schönenberger zitierten Beobachtungen keinem Zweifel unterliegen, daß bei Mangel des Sonnenlichtes die Entwicklung des Blutes, wie des ganzen Körpers bei heranwachsenden Individuen in mangelhafter und verzögerter Weise vor sich geht.

Einzelne Autoren, wie Deichler, führen auf die dunkle Kleidung der jungen Mädchen, die sie anlegen, wenn sie die Schulzeit beendigt haben, die Entwicklung anämischer Zustände zurück.

Es zeigt sich hier bei dem Einflusse des Lichtes dieselbe Erscheinung wie beim Eisen, dessen ungenügende Zufuhr ebenfalls lediglich den heranwachsenden Organismus schädigt, während Erwachsene mit abgeschlossener Ausbildung des Knochenmarkes im hohen Maße gegen Mangel an Fe unempfindlich sind.

C. Einfluß hoher und wechselnder Temperaturen auf das Blut. Das Tropenklima.

Von allen Tropenärzten wird berichtet, daß ein großer Teil der Europäer, welche längere Zeit in tropischen Gegenden leben, die Zeichen einer mehr oder weniger hochgradigen Anämie darbietet, und man spricht deshalb von einer, durch das heiße Klima bedingten „Tropenanämie“.

Zu diesen Anämien sind nicht diejenigen Fälle zu rechnen, welche infolge von Malaria-, Filaria-, Ankylostomum- oder Dysenterie-Infektion entstehen, sondern nur solche Anämien, welche ohne nachweisbare Infektion bei sonst gesunden Europäern infolge der klimatischen Einflüsse auftreten.

Diese Anämien werden in verschiedener Weise gedeutet, und zwar halten A. Plehn und Scheube sie nur für scheinbare Anämien, da die Blässe der Haut lediglich davon herrühre, daß viele Europäer mit großer Sorgfalt die direkte Einwirkung des Sonnenlichtes meiden. Van der Scheer glaubt, daß sich das Blut der Europäer in den Tropen in den großen Bauchgefäßen ansammle und daher die Hautgefäße mangelhaft durchblutet seien.

Exakte Blutuntersuchungen von Eykmann, Gryns, Glogner und Marestang ergaben, daß das Blut bei solchen Europäern, welche durch längeren Aufenthalt im tropischen Klima auffällig blaß geworden waren, weder eine nennenswerte Einbuße an roten Zellen, noch an Hämoglobin, noch an Eiweiß zeigte, so daß man nach diesen Befunden am ehesten an eine Reduktion der Gesamtmenge des Blutes, eine Oligaemia vera, denken möchte, wie wir sie bei chronischen konsumierenden Krankheiten, z. B. der chronischen Lungentuberkulose finden.

In eine neue Phase ist diese Frage gerückt durch Untersuchungen, welche vor kurzem von A. Plehn in Kamerun an Europäern angestellt wurden und ergaben, daß ohne jede manifeste Infektion schon kurze Zeit nach der Ankunft im dortigen Klima sich eine erhebliche Verarmung des Blutes an Hämoglobin bemerkbar machte. Plehn fand bei der mikroskopischen Untersuchung des Blutes dieser Menschen in zahlreichen roten Blutkörperchen basophil sich färbende Körnchen von spärlicher Zahl (ca. 8—10 in der einzelnen Zelle), von welchen nicht selten die bekannte kleine Ringbildung ausging, die bei den tropischen Malariaformen die häufigste Form der Blutparasiten ist.

Plehn schloß aus seinen Untersuchungen, deren Details im Original nachgelesen werden müssen, daß die von ihm beobachteten basophilen Körner in den roten Zellen Vorstufen des Malariaparasiten seien, daß diese noch nicht zu Fieberanfällen, wohl aber zu einem vermehrten Untergange von roten Blutkörperchen führen und daß demgemäß die sog. Tropenanämie auf einer latenten Malariainfektion beruhe.

Im Anschlusse an diese Beobachtungen gelang es mir (Lit.) festzustellen, daß sich bei Malaria- und vielen anderen Anämien in den roten Blutkörperchen die oben (S. 120) erwähnten degenerativen basophilen Körner finden, so daß also auch in den Tropen nicht alle basophilen Gebilde in den roten Blutkörperchen für Malariaparasiten angesprochen werden dürfen, vielmehr zum Teil nur eine Degeneration des Hb dokumentieren, und ich halte es für möglich, daß den feinen degenerativen Körnungen eine Bedeutung bei der Entstehung solcher Formen von Tropenanämie zukommen dürfte, welche schleichend entstehen, sich lange Zeit hindurch progredient entwickeln und von keinen Fiebererscheinungen begleitet sind.

Grund zu dieser Annahme geben mir die Resultate von Blutuntersuchungen, welche ich bei Tieren gewonnen habe, die längere Zeit bei erhöhter Außentemperatur gehalten wurden.

Es wurden hierzu weiße Mäuse verwendet, die im gut ventilierten Brutschranke bei verschiedenen Temperaturen gehalten wurden. Bedingung war, daß die Tiere reichlich feuchte Nahrung erhielten, die mehrmals täglich erneut werden mußte.

Bei Temperaturen von 35° C. abwärts zeigten die Tiere keinerlei Veränderungen, brachte man sie von Anfang an in Temperaturen von 40° C. und darüber, so starben sie meist schnell. Am zweckmäßigsten erwies es sich, die Tiere in den ersten Wochen bei 37—40° C. zu halten, später ertrugen sie meist auch höhere Temperaturen bis 43° ohne Schaden.

Bei einem Teil dieser Tiere nun trat nach ungefähr 8 Tagen eine Veränderung in ihrem Äußern auf, die Haut erschien feucht, die Haare wurden struppig und fielen besonders am Kopfe aus, dabei waren die Tiere nicht so munter wie vorher. Das Blut zeigte sich in diesem Stadium deutlich verwässert, und mikroskopisch ließen sich in verschieden großer Menge körnige Degenerationen in den roten Blutzellen nachweisen, die vorher bei keinem der Tiere vorhanden gewesen waren. Interessant war ferner, daß späterhin die Tiere sich erholten und augenscheinlich an die erhöhte Außentemperatur gewöhnten, so daß sie wieder ein normales Aussehen und ihre frühere Lebhaftigkeit erlangten. Übereinstimmend hiermit schwanden dann die Körnchen aus dem Blute, und es gelang mir z. B. eine Maus über 3 Monate im Wärmeschranke zu halten, welche sich schließlich bei Temperaturen von 43—45° vollständig gesund befand.

Aus diesen Versuchen geht hervor, daß bei Tieren durch die bloße Einwirkung erhöhter Außentemperatur bei Abwesenheit jedes anderen schädigenden Momentes degenerative Veränderungen in den roten Blutkörperchen auftreten, welche zunächst zu einer deutlichen anämischen Veränderung der Blutmischung führen. Diese Laboratoriumsversuche berechtigen natürlich noch nicht ohne weiteres zu Schlüssen über das Verhalten des menschlichen Blutes in heißen Länderstrichen. Immerhin aber erscheint es mir doch wichtig, die Aufmerksamkeit der Tropenärzte auf diese Blutverhältnisse zu lenken.

Neuerdings hat Herr Dr. W. Löwenthal unter meiner Leitung Versuche über die Einwirkung von Witterungsschädlichkeiten bei Meerschweinchen angestellt, deren Blut an und für sich empfindlich ist, d. h. auf Gifte aller Art sehr leicht mit degenerativen Erscheinungen an den roten Zellen reagiert. Über diese Untersuchungen, welche an den Tieren im Freien bei schönem warmen Sommerwetter und andererseits bei kaltem regnerischen Wetter, ferner im dunklen, feuchten Keller angestellt wurden, gibt die folgende Tabelle auf S. 255 einen guten Überblick.

Es scheint hiernach tatsächlich, als ob die Einwirkung von Kälte und Nässe auf die Tiere einen direkt blutzellenschädigenden Einfluß ausübt, und wenn auch die Versuche nur einen sehr bescheidenen Anfang in der Erforschung dieser wichtigen Frage nach der Einwirkung klimatischer und hygienischer Schädlichkeiten auf das Blut bilden, so liefern sie vielleicht doch die Anregung, auch am Menschen, die in ausgesprochener Weise solchen Schädlichkeiten ausgesetzt sind, auf diese ersten degenerativen Zeichen im Blute zu fahnden.

Beobachtungen über den Witterungseinfluß bei Meerschweinchen.

	Tier Nr. 1	Nr. 2	Nr. 3	Nr. 4	Nr. 5	Nr. 6
11./6.	zahlreiche Körnchen Poikilocytose	—	—	—		
13./6.	—	mäßig zahlreiche	mäßig zahlreiche	vereinzelte		
19./6.	Sämtliche Tiere ins Freie gebracht.					
22./6. seit dem 19. warm, sonnig	keine	spärliche	keine	keine		
26./6. andauernd schön	keine	keine	zahlreiche	keine		
29./6. regnerisch, kalt, trübe	mäßig zahlreiche	zieml. zahlreiche	mäßige	keine		
4./7. andauernd regnerisch, kalt	feinste Körnchen	Körnchen	Körnchen	spärliche	(Nr. 5 und 6 seit ca. 2 Wochen im Keller.)	
9./7. seit dem 6. warm, sonnig	ganz spärliche	mäßig zahlreiche	spärliche	keine		
10./7. heiß	—	—	—	—	zieml. zahlreiche	zieml. zahlreiche
					Ins Freie gebracht.	
13./7. dauernd heiß	1 gekörntes Blutk.	zieml. zahlr., feine	ganz spärliche	mäßig zahlreiche	vereinzelte	keine
18./7. dauernd heiß	keine	vereinzelte	keine	vereinzelte	vereinzelte	keine
	Nr. 1 in d. Keller gebracht.					
22./7. heiß, einige Gewitter	zieml. zahlreiche	mäßig zahlreiche	vereinzelte	1 gekörnt. Blutk.	spärliche	1 gekörnt. Blutk.
25./7. mehrfache Gewitter, Tiere hänfig stark durchnäßt. Heute kühl	mäßig zahlreiche	zieml. zahlreiche	mäßig zahlreiche	keine	keine	spärliche
29./7. letzte Tage trübe, regnerisch, warm	mäßig zahlreiche	vereinzelte	keine	keine	1 gekörnt. Blutk.	keine

Hautausschlag im Keller

6. Die „scheinbaren" Anämien.

Hypoplasia cordis et arteriarum mit Oligaemia vera.

Gegenüber den bisher geschilderten Anämien gibt es eine Gruppe von anderen Anämien, welche eine besondere Stellung insofern einnehmen, als bei diesen nicht gerade seltenen Fällen das Hauptsymptom der Anämie, nämlich die Blässe der Haut, zwar deutlich vorhanden ist, sonstige Krankheitszeichen aber fehlen.

Derartige Menschen trifft man bei beiderlei Geschlechtern ziemlich häufig. Sie sind entweder ganz frei von Beschwerden oder klagen nur bei stärkeren körperlichen Anstrengungen über Ermüdung, Kurzatmigkeit oder Herzklopfen.

Auch das Blut, oder richtiger gesagt der einzelne Blutstropfen, ist bei diesen Menschen meist völlig intakt. Ihre Blässe stammt aus der Kindheit her und sie geben an, daß sie niemals rotwangig wie andere Kinder gewesen sind, trotzdem sich aber nicht krank gefühlt haben. Derartige „scheinbare Anämien" sind in verschiedener Weise gedeutet worden. So hat Sahli sie darauf zurückgeführt, daß durch eine Herabsetzung des Blutdruckes die peripherischen Gefäßbezirke weniger durchblutet werden. Oppenheimer nimmt an, daß eine Reizung des Nervus depressor, welcher nach Untersuchungen von Dastre und Morat Erweiterung der Gefäße der Baucheingeweide und dabei Verengerung der Hautgefäße hervorruft, zu derartigem pseudoanämischen Äußeren führen kann. Es würde sich demnach also um eine vasomotorische Beeinflussung der Hautgefäße handeln, welche man vorübergehend in der stärksten Weise bei gewissen Formen von Ohnmachten ausgeprägt sehen kann. Ob aber derartige Nerveneinflüsse dauernde Zustände von Anämie vortäuschen können, dürfte doch fraglich sein.

Aller Wahrscheinlichkeit nach handelt es sich bei einer Anzahl dieser Menschen um eine mangelhafte Entwicklung der Hautgefäße, welche vielleicht angeboren oder dadurch erworben ist, daß von früher Kindheit an zu wenig äußere Reize, d. h. frische Luft und Wind auf die äußere Haut eingewirkt haben; ferner kann unter Umständen eine geringe Transparenz der Haut Schuld an dieser scheinbaren Anämie sein, drittens aber, und das scheint mir der wichtigste Punkt zu sein, können wirkliche Verringerungen der ganzen Blutmenge, ein „Volumen sanguinis diminutum" oder „Oligämie", dem Ganzen zugrunde liegen.

Dieser Zustand von Verringerung der Gesamtblutmenge läßt sich mit Sicherheit nicht beweisen, da es keine zuverlässigen Methoden gibt, die Gesamtblutmenge am lebenden Menschen zu bestimmen, und da auch

post mortem nur unter ganz besonderen Bedingungen eine derartige Bestimmung möglich ist.

Bekanntlich wissen wir auf Grund einiger weniger derartiger Bestimmungen, daß der Mensch ca. $^1/_{13}$ seines Körpergewichtes an Blut besitzt. Indessen kann diese Zahl unzweifelhaft nur als ein allgemeiner mittlerer Anhaltepunkt dienen, und Schwankungen der Gesamtmenge sind gewiß unter physiologischen Verhältnissen sehr häufig. So haben fettreiche Menschen sicher ein verhältnismäßig geringeres Quantum an Blut, im Gegensatze zu fettarmen und muskelreichen, denn wie die Untersuchungen von Ranke an Tieren ergeben haben, ist die Blutmenge nicht nur relativ, sondern auch absolut bei fetten Tieren vermindert, so daß z. B. fette Kaninchen 3,3% Blut enthielten, während magere 5,5% aufwiesen, und die Gesamtblutmenge verhielt sich bei annähernd gleich schweren Tieren wie 48:70.

Diese Beobachtung ist ohne weiteres verständlich, da das aufgespeicherte Fett eine gewissermaßen tote Masse darstellt gegenüber der eine reiche Blutzufuhr verlangenden Muskelmasse, so daß die verschieden große Blutmenge bei fetten und mageren Individuen leicht verständlich ist.

Ferner haben wir einen deutlichen Hinweis auf die Gesamtmenge des Blutes in der Kapazität des Herzens und Gefäßsystems, und wenn wir hierüber auch erst nach dem Tode ganz sichere Aufschlüsse bekommen, so können wir doch aus den zahlreichen Erfahrungen, welche auf diesem Gebiete vorliegen, schon intra vitam in nicht seltenen Fällen auf ein geringes Volumen des Gefäßsystems schließen.

Bekanntlich hat Virchow zuerst auf diese Veränderungen am Zirkulationssystem aufmerksam gemacht und eine abnorme Kleinheit des Herzens und der arteriellen Gefäße als anatomische Grundlage der Chlorose hingestellt, eine Anschauung, welche längere Zeit hindurch auch von den Klinikern geteilt wurde. Nach unseren heutigen Kenntnissen über das Wesen der Chlorose läßt sich diese Anschauung, wie wir im Kapitel Chlorose sehen werden, nicht mehr aufrecht erhalten. Die Tatsache der anatomischen Veränderungen am Zirkulationsapparate aber behält nach wie vor eine große Bedeutung.

Nach Virchow entsteht die Hypoplasie oder das Zwergwachstum des Herzens im intrauterinen Leben oder doch in früherer Jugend, ohne zunächst wirkliche Störungen von pathologischem Werte hervorzubringen, vielmehr machen sich diese Störungen erst in späterer Zeit bei stärkeren Anforderungen, die z. B. in der Pubertätsentwicklung an den Körper gestellt werden, geltend.

Die Veränderung am Herzen selbst besteht in einer abnormen Kleinheit der Ventrikel, während die Muskulatur selbst verhältnismäßig

gut, in manchen Fällen sogar etwas hypertrophisch ausgebildet ist, und an dies kleine Herz schließt sich eine Aorta an, welche abnorm eng, dünnwandig, elastisch und mit unregelmäßigen Gefäßabgängen versehen ist, eine Beschaffenheit, welche man später schlechthin mit dem Namen „Aorta chlorotica“ charakterisiert hat, obwohl es nicht einzusehen ist, wie ein chlorotisches, d. h. hämoglobinarmes Blut, infolge einer derartigen anatomischen Beschaffenheit zustande kommen soll.

Läßt man also die Frage nach der Beziehung dieser anatomischen Veränderungen zur Chlorose beiseite, so bleibt die Tatsache bestehen, daß eine abnorme Kleinheit des Herzens und der Gefäße sich verhältnismäßig häufig bei Frauen, aber auch keineswegs selten bei Männern bei der Obduktion findet, und zwar manchmal bei solchen Individuen, bei welchen während des Lebens kaum der Verdacht auf so schwere anatomische Veränderungen auftauchen konnte, d. h. Individuen, die ein verhältnismäßig gesundes Äußere zeigten.

Berücksichtigt man nun die manchmal sehr erhebliche Verengerung des Querschnittes der großen Blutgefäße und die Kleinheit der Herzkammern derartiger Individuen, so muß man zu dem Schlusse kommen, daß in diesem Gefäßsystem von verhältnismäßig geringer Kapazität nur ein verhältnismäßig geringes Quantum Blut zirkuliert haben kann, und es wäre vielleicht möglich, die Blutmenge hieraus nachträglich wenigstens annähernd zu berechnen. Nach C. Vierordt wird der Umlauf des Blutes durch 27 Herzkonzentrationen bei allen Warmblütern vollführt, daher muß die gesamte Blutmenge 27 mal so groß sein als die Kapazität der Ventrikel. Diese letztere ist bei gesunden Menschen auf 187,5 g berechnet worden, und es würden demgemäß 27 mal 187,5 gleich 5062,5 g Blut vorhanden sein, was tatsächlich bei einem mittleren Körpergewicht von 65 kg der Wirklichkeit entspricht, sofern man, wie oben erwähnt, $^1/_{13}$ des Körpergewichtes als Gesamtblutmenge annimmt.

Man kann daher, auch wenn man auf eine genaue Bestimmung der Ventrikelkapazität verzichtet, da dieselbe praktisch zu große Schwierigkeiten darbieten würde, aus der Tatsache der Verkleinerung der Ventrikel und des arteriellen Systems auf eine absolut verringerte Blutmenge bei derartigen Individuen schließen.

Eine Tatsache ist es ferner, daß gerade jugendliche Individuen, welche in unerwarteter Weise an Infektionskrankheiten, wie Typhus, Influenza, Pneumonie oder bei Operationen sterben, ohne daß der Eintritt des Todes auf Grund des ganzen Befundes zu erwarten gewesen wäre, sehr häufig bei der Obduktion diese anatomischen Veränderungen des Herz- und Gefäßsystems aufweisen, so daß man unzweifelhaft zu

dem Schlusse kommen muß, daß Individuen mit derartigen Anomalien des Gefäßsystems eine geringere Widerstandsfähigkeit gegen Krankheiten und Schädigungen verschiedener Art besitzen als solche mit Herzen und Gefäßen von normaler Kapazität.

Die Frage, weshalb eine Verringerung der Gesamtblutmenge eine geringere Widerstandsfähigkeit mit sich bringt, ist freilich nicht leicht zu beantworten. Es ließe sich indessen sehr wohl denken, daß eine Verringerung der Gesamtblutmenge eine absolut verringerte Menge von Schutzstoffen gegenüber den Giften gewisser Krankheiten enthielte.

Diese Anomalie des Gefäßsystems ist, wie Virchow angibt, zum Teil angeboren, zum Teil aber wohl sicher erworben, und zwar sind es besonders Menschen, welche von Jugend auf wenig Muskeltätigkeit ausgeübt haben, Stubenhocker mit sitzenden Berufen und ganz besonders Personen weiblichen Geschlechtes, bei welchen schon in der frühesten Jugend die Ausbildung der Muskulatur vernachlässigt wird. Infolge derartiger Fehler in der Erziehung der Kinder und der heranwachsenden Jugend fällt der normale Reiz für die Ausbildung des Gefäßsystems, den wir unzweifelhaft in der ausgiebigen Bewegung der Muskeln aller Gliedmaßen und des Rumpfes sehen müssen, fort oder wird in nicht genügender Weise ausgeübt, und es läßt sich mit Sicherheit annehmen, daß infolge hiervon das Zurückbleiben des Herzens und der Gefäße in der Entwicklung verschuldet wird, so daß man diese mangelhafte Ausbildung des Zirkulationssystems und infolge davon der Gesamtblutmenge zum Teil als Inaktivitäts-Hypoplasie auffassen muß.

Die Anämien des Kindesalters.

Das kindliche Alter ist in besonders häufiger Weise durch das Auftreten anämischer Zustände ausgezeichnet.

Diese Anämien haben in ihrer Ätiologie und dem Blutbefunde manches Eigenartige, worauf hier im Zusammenhange hingewiesen sei.

Als Entstehungsursachen können im kindlichen Alter naturgemäß all die schädigenden Momente wirken, welche wir im vorangegangenen besprochen haben: Blutungen, Giftwirkungen, Unterernährung und hygienische Schädlichkeiten. Es ist aber dabei zu berücksichtigen, daß die meisten dieser Schädlichkeiten viel schneller und viel intensiver auf das Blut der Kinder einwirken, als auf das Blut von Erwachsenen, da die Widerstandsfähigkeit des Blutes, wie wir soeben sahen, im Kindesalter allen deletären Einflüssen gegenüber viel geringer ist, als im späteren Alter.

Diese Erscheinung beruht erstens auf einer geringeren Widerstandsfähigkeit der einzelnen Zellen, wie wir aus allen Erfahrungen auf dem Gebiete der Toxikologie wissen, zweitens darauf, daß die blutbildenden Stätten beim Neugeborenen noch in sehr unvollkommener Weise ausgebildet sind, und bis nach Beendigung der Pubertät neue Markräume zur Entwicklung gelangen, wie dies oben (S. 98) geschildert wurde.

Es können daher anämische Zustände eintreten, wenn die Entwicklung des blutbildenden Markes mit dem Wachstum des ganzen Körpers nicht gleichen Schritt hält, und dieses Mißverhältnis dürfte sehr häufig der tiefere Grund für das Auftreten von Anämien sein, die man in Perioden schnellen Wachstums der Kinder beobachtet und daher geradezu als Wachstumsanämien (Fürst) bezeichnet hat. Diese Anämien pflegen sich bei entsprechender allgemeiner Pflege der Kinder ohne besondere Therapie von selbst wieder auszugleichen, jedenfalls dadurch, daß die Mark- und Blutzellenbildung allmählich dem Wachstum der übrigen Organe adäquat wird.

Wie schon erwähnt, steht die Entwicklung des Herzens und des ganzen Blutgefäßsystems im engsten Zusammenhange mit der Blutmenge, und wir haben nach den Untersuchungen von Virchow Grund, anzunehmen, daß auch eine mangelhafte Entwicklung des Blutes häufig schon im fötalen Leben angelegt oder in der ersten Lebenszeit erworben ist.

Von wirklich **kongenitalen Anämien,** d. h. Verschlechterungen der Blutmischung, welche bereits im fötalen Leben erworben sind, ist wenig Sicheres bekannt. Hutschison rechnet hierher die Anämien bei Cretinismus und Infantilismus, doch scheint mir dies nicht statthaft, da sich diese Krankheitszustände erst mehr oder minder lange Zeit nach der Geburt entwickeln, und da sich die Anämien hierbei zum Teil aus der mangelhaften Entwicklung des Skeletts und Knochenmarkes unschwer erklären lassen, so daß es sich in jedem Falle um erworbene Anämien handelt. Nicht anders verhält es sich mit den Anämien des ersten und zweiten Lebensjahres, welche Hutschison als Beispiele für kongenitale Anämie anführt. Die Bedingungen für die Entstehung von Anämien bei Kindern in den ersten Lebensjahren, zumal bei künstlicher Ernährung und beim Fehlen von Obduktionsergebnissen (Frage ob Tuberkulose oder Syphilis usw. auszuschließen), sind allzu mannigfaltig, als daß man Anämien in dieser Zeit, d. h. 1—2 Jahre nach der Geburt, ohne weiteres als „kongenitale“ ansprechen dürfte.

Soviel ich sehe, bestehen keine sicheren Beobachtungen über angeborene Anämien, die gleich nach der Geburt konstatiert wären, nur das Auftreten von Leukämie im Fötalleben scheint sicher zu sein (s. u.).

Es ist leicht verständlich, daß im Kindesalter konsumierende Krankheiten, infektiöse Prozesse, Darmkatarrhe usw. bei längerer Dauer eine doppelte Schädigung für das Blut bilden, da einerseits die Blutzellen direkt angegriffen werden, andererseits die Entwicklung des Gefäßsystems und der blutbildenden Apparate leidet, und dasselbe tritt ein, wenn durch ungenügende oder schlecht verdauliche Ernährung, durch Eisenmangel in der Nahrung, besonders aber auch durch mangelhafte Bewegung in frischer Luft die normalen Reize für die Ausbildung dieser lebenswichtigen Organe in Fortfall kommen.

Hieraus ergibt sich, daß Anämien im frühen Kindesalter weit schwerere Krankheitssymptome darstellen, als nach vollendeter Ausbildung des Gefäß- und Blutsystems im erwachsenen Alter, und es ist eine häufig zu beobachtende Tatsache, daß lange dauernde Anämien im Kindesalter, mögen sie entstanden sein auf noch so verschiedener Basis, niemals völlig wieder ausgeglichen werden. Diese Anämien können verdeckt werden und in gesunden Zeiten wenig in die Erscheinung treten, aber gerade diese Individuen sind es, welche das Hauptkontingent zur Gruppe der oben geschilderten „scheinbaren Anämien“ stellen, bei denen die anatomischen Veränderungen der Hypoplasia cordis mit Verringerung der Gesamtblutmenge das eigentliche Wesen der Blutveränderung darstellen.

Im späteren Kindesalter, wenn die geistige Tätigkeit stärker in Anspruch genommen wird, wenn durch vielstündiges Sitzen in oft schlecht ventilierten Schulräumen der Körper zu einer unnatürlichen Untätigkeit gezwungen wird, bildet sich bekanntlich ebenfalls sehr häufig die sog. „Schulanämie“ aus, die durch nervöse Überreizung, Appetitmangel und ungenügende Bewegung sehr wohl zu erklären ist, während andererseits v. Starck diese Anämie als Folge eines chronischen Darmkatarrhs auffaßt, den Schulkinder durch mangelhafte Defäkation bekommen, denn dieser Autor konnte bei derartigen Anämischen auffällig hohen Indikangehalt und häufig auch Urobilin im Urin konstatieren.

Das Blutbild bei den Anämien des Kindesalters zeigt die schon im physiologischen Abschnitte erwähnten Eigentümlichkeiten im Verhalten der Leukocyten, die erstens bei Kindern schon physiologisch vermehrt sind, und besonders eine prozentische Vermehrung der Lymphocyten zeigen, die auch bei den meisten Anämien deutlich hervortritt.

Diese Lymphocytosen des Kindesalters dürften wohl am wahrscheinlichsten darauf zurückzuführen sein, daß Schwellungen des lymphatischen Apparates bei Kindern ungemein häufig schon bei leichtesten katarrhalischen Erkrankungen auftreten, so daß es zu vermehrter Aus-

schwemmung dieser Zellen in das Blut unter den mannigfachsten Bedingungen kommt.

Aus dem Marke gelangen bei den Leukocytosen der Kinder viel häufiger unreife Leukocyten in das Blut als bei Erwachsenen, und zwar besonders Myelocyten und große homogene, basophile Einkernige, ohne daß diesen Befunden eine besondere Bedeutung beizulegen ist. Mit Recht betonen Fischl, Geißler und Japha, daß es keinen durch die Leukocytenformen charakteristischen Blutbefund für die verschiedenen Anämien des Kindesalters gibt, und auch die Veränderungen an den roten Zellen sind ebenso verschiedenartig, wie bei den Anämien Erwachsener.

Auffällig ist in manchen Fällen schwerer Anämie das massenhafte Vorkommen kernhaltiger roter Zellen in allen Stadien der Kernumwandlung, wie man dies bei Erwachsenen sehr selten sieht. Diese Erscheinung, sowie das häufige Auftreten von Jugendformen der Markleukocyten deuten darauf hin, daß aus dem reich entwickelten und sehr saftreichen Marke der kindlichen Röhren-Knochen leichter Einschwemmungen unfertiger Zellen in die Blutbahn erfolgen, als aus dem konsolidierten Marke der Erwachsenen.

Das Auftreten von Milzschwellungen bei Anämien der Kinder ist so häufig, daß nach Geißlers und Japhas Angaben kein Grund besteht, aus dieser Komplikation besondere Abarten kindlicher Anämien zu konstruieren.

Allgemeine Therapie der symptomatischen Anämien.

Folgende Grundsätze lassen sich für die Behandlung der symptomatischen Anämien, wie sie sich infolge der verschiedenen besprochenen Schädlichkeiten entwickeln, aufstellen:

1. Das Hauptprinzip muß naturgemäß darin liegen, die anämisierende Ursache zu beseitigen, und es dürfte nicht übertrieben sein, wenn man den Satz aufstellt, daß drei Viertel aller dieser Anämien ganz von selbst schwinden, wenn diese erste und wichtigste Bedingung erfüllt ist.

Schon hieraus ergibt sich die Wichtigkeit der Kenntnis aller im vorangegangenen besprochenen anämisierenden Prinzipien. Auf die Frage nach der Art und Weise, wie der indicatio causalis zu genügen ist, kann bei der außerordentlichen Verbreitung der Anämien nicht eingegangen werden; für die besonders wichtige Therapie der auf toxischer Basis entstandenen Anämien verweise ich auf das nächste Kapitel.

2. Der Aufenthalt in gut gelüfteten und sonnenbeschienenen Zimmern ist gerade für diese Kranken von größter Wichtig-

keit. Einrichtungen, welche ermöglichen, die Kranken, speziell des jugendlichen Alters, im Bette ins Freie zu bringen, erweisen sich besonders nützlich.

Für die zahllosen Anämischen, die ihre Lebenszeit vorzugsweise in geschlossenen Räumen verbringen, ist der Aufenthalt im Freien, auf dem Lande, an der See, im Waldklima, im Mittelgebirge, auch eine Reise auf hoher See von größtem Nutzen und oft ohne weitere Medikation für die Heilung ausreichend.

Welcher klimatische Ort im speziellen zu wählen ist, läßt sich nur nach der Beschaffenheit des Allgemeinbefindens, des Nervensystems, des Zirkulationssystems und nach der Natur des die Anämie bedingenden Grundleidens bestimmen. Ein speziell für Anämische zu bevorzugendes Klima gibt es nicht, denn ob das Höhenklima, auf dessen Wirkungsweise gegenüber dem Blute wir im Kapitel „Respirationsapparat“ des Näheren eingehen werden, in höherem Grade als andere klimatische Kurmittel auf die Regeneration des Blutes einzuwirken vermag, ist m. E. bisher nicht bewiesen.

Mit größter Wahrscheinlichkeit ist jede Anregung des Stoffwechsels durch reichliche Bewegung im Freien, Sportübungen, Bergsteigen usw. von günstigem Einflusse auf die Blutbildung, da letztere, wie wir oben sahen, in erster Linie von dem Sauerstoffbedürfnis beherrscht wird, mithin bei gesteigerten Muskelanstrengungen auch mit gesteigerter Zellbildung reagieren wird, zumal die günstige Einwirkung dieser Leibesübungen in der freien Natur den Appetit anregt, die Nahrungsaufnahme steigert und auch die Resorption und Assimilation der Nahrungsstoffe begünstigt.

3. Die Ernährung ist ebenfalls in vielen Fällen ohne sonstige eigentliche Therapie imstande, vollständiges Schwinden der anämischen Erscheinungen zu bewirken.

Dies ist der Fall in der Rekonvaleszenz aller schweren, fieberhaften und langdauernden Krankheiten, bei denen durch Unterernährung einerseits und durch toxische Blutzerstörungen andererseits Veränderungen der Blutmischung hervorgerufen worden sind, wie oben gezeigt wurde.

Nach derartigen Krankheiten, z. B. Abdominaltyphus, Pneumonie, nach septischen Prozessen usw. bildet sich die Anämie, nachdem der Krankheitsprozeß abgelaufen ist, lediglich durch diätetische Behandlung ohne alle Medikamente meist ganz spontan zurück, und man kann, wie mich häufige eigene Beobachtungen gelehrt haben, bei solchen Rekonvaleszenten ein ganz paralleles Ansteigen des spez. Gewichtes des Blutes, also des Eiweiß- und Hb-Gehaltes mit dem Ansteigen des Körpergewichtes beobachten.

Dasselbe Verhalten trifft man in den zahlreichen Fällen, wo ent-

weder aus Not oder sonstigen äußeren Ursachen längere Zeit eine ungenügende Ernährung stattgefunden hat, oder wo in Rücksicht auf Erkrankungen des Magens und Darmes eine unzureichende Nahrungszufuhr therapeutisch in Anwendung gekommen ist.

Die Diät selbst muß, sobald das anämisierende Grundleiden es gestattet, eine gemischte sein, d. h. man darf nicht einseitig durch gesteigerte Zufuhr von eiweißhaltigen Stoffen die Verluste im Blute ersetzen wollen, sondern mit Recht wird seit Alters den Bestandteilen der grünen Pflanzen, den Säuren, Salzen und auch dem darin enthaltenen Eisen ein besonders günstiger Einfluß auf anämische Prozesse zugeschrieben, ja bei gewissen anämisch-kachektischen Zuständen, wie dem Skorbut, gelten manche Pflanzensäuren, z. B. Zitronensäure, als direkte Heilmittel.

Dem in der Nahrung enthaltenen organischen Eisen kommt besonders bei den Anämien des jugendlichen Alters eine große Bedeutung zu, und ich lasse daher die nachfolgende Tabelle des neuesten Werkes von v. Bunge hier folgen, welche den Eisengehalt der verschiedensten Nährstoffe anzeigt.

100 g Trockensubstanz enthalten (nach von Bunge) Milligramm Eisen:

Zucker	0	Heidelbeeren	5,7
Blutserum	0	Kartoffeln	6,4
Weißes vom Hühnerei	Spur	Erbsen	6,2—6,6
Honig	1,2	Kirschen, schwarze, ohne Stein	7,2
Reis	1,0—2,0	Bohnen, weiße	8,3
Gerstengraupen	1,4—1,5	Karotten	8,6
Weizenmehl, gebeutelt	1,6	Weizenkleie	8,8
Birnen	2,0	Erdbeeren	8,6—9,3
Datteln	2,1	Linsen	9,5
Kuhmilch	2,3	Mandeln, braune Häute	9,5
Frauenmilch	2,3—3,1	Kirschen, rote, ohne Stein	10
Pflaumen	2,8	Haselnüsse, braune Häute	13
Hundemilch	3,2	Äpfel	13
Feigen	3,7	Löwenzahn-Blätter	14
Himbeeren	3,9	Kohl, äußere grüne Blätter	17
Geschälte Haselnüsse	4,3	Rindfleisch	17
Gerste	4,5	Spargel	20
Kohl, innere gelbe Blätter	4,5	Eidotter	20—24
Roggen	4,9	Spinat	33—39
Geschälte Mandeln	4,9	Schweineblut	226
Weizen	5,5	Hämatogen	290
Trauben (Malaga)	5,6	Hämoglobin	340

Am auffälligsten ist in dieser Tabelle die Eisenarmut der Milch, und wir haben schon auf S. 246 gesehen, wie sich der auffällige Widerspruch gegenüber der Tatsache, daß der Säugling lediglich durch

Milch seinen Körper aufbaut, nach den Untersuchungen Bunges durch das im Neugeborenen aufgespeicherte Reserveeisen erklärt.

Ferner ist der geringe Eisengehalt der Cerealien bemerkenswert, sobald diese ihrer Cellulose beraubt sind, die als „Kleie" ausgeschieden und mit dem feinen Weizenmehl nicht mitgebacken wird. Es ist also ein graues Roggenbrot mit Kleie bei weitem eisenreicher, als ein feines Weizenmehlbrot, ein Punkt, der z. B. für die Ernährung von Kindern berücksichtigt werden muß.

Wichtig ist ferner der relativ hohe Fe-Gehalt der Kartoffeln, Erbsen, Bohnen und Linsen gegenüber dem eisenarmen Reis und Graupen, und ebenso der Eisenreichtum der grünen Kohlblätter und des Spinates gegenüber den gelben Kohlblättern.

Bei der Auswahl der Nahrungsmittel für Anämische werden wir unter Berücksichtigung dieser Eisentabelle und des eigentlichen Nährwertes aller dieser Stoffe am zweckmäßigsten so verfahren, daß wir zu einer reichlichen Milchdiät, die für alle Rekonvaleszenten Eiweiß, Zucker und Fett in der leichtest resorbierbaren Form enthält, solche Stoffe zusetzen, die leicht verdauliche Pflanzenstoffe und organische Eisenverbindungen enthalten, also der Einseitigkeit der Milchkost entgegenwirken.

Hierzu empfehlen sich für die erste Periode nach überstandenen schweren Krankheiten: Kartoffelpüree, Karottenpüree, Spinat, Spargel, Eigelb, geschabtes rohes Rindfleisch, roher Schinken und Roastbeaf, dazu Weißbrot und als Getränke außer der Milch Zitronenlimonade und leichter Rotwein.

Später geht man zu den schwerer verdaulichen Mitteln, wie Roggenbrot, Erbsen, Bohnen, Linsen und frischem Obst, über.

4. Medikamentöse Therapie. Für alle Formen von Blutarmut, an ihrer Spitze für die Chlorose, gelten seit langem Eisenpräparate als spezifische Heilmittel. Über die Wirkungsweise des Eisens existiert eine sehr umfangreiche Literatur, von der hier im wesentlichen nur die neueren Untersuchungsergebnisse berücksichtigt werden sollen.

Nachdem noch bis vor kurzem die Frage viel umstritten war, ob medikamentöses Fe überhaupt im Organismus zur Resorption gelange, ist durch die Untersuchungen von Quincke und Hochhaus die Resorption durch direkten Nachweis des Eisens in den verschiedenen Wegen des Verdauungskanals nachgewiesen worden. Diese Autoren fanden, daß das Eisen im Duodenum als Albuminat in den Grenzsaum der Epithelzellen, von hier in den zentralen Zottenteil und in die Mesenterialdrüsen dringt, während im Coecum und Dickdarm die Einwanderung des Fe in die Submucosa durch Leukocyten besorgt wird. Zu ähnlichen Resultaten gelangten Maccallum, Gaule, Swirski u. a.

Wenn somit an der Tatsache, daß therapeutische Eisengaben zur Resorption kommen, nicht gezweifelt werden kann, so ergaben in Übereinstimmung hiermit Fütterungsversuche von Kunkel und Cloetta, daß bei Tieren mit eisenarmer Kost durch Darreichung verschiedener Eisenpräparate der Fe-Gehalt im Blute und den Organen gesteigert werden kann.

A. Hofmann wies nach, daß bei künstlich anämisierten Tieren im Knochenmark eine schnellere Regeneration der Zellen eintrat, wenn Fe in organischer oder anorganischer Form gegeben wurde, und ebenso konnten F. Müller, sowie später Tartakowsky bei künstlich anämisierten Tieren eine gesteigerte Zellproliferation im Marke nach Fe-Gaben durch mikroskopische Untersuchungen konstatieren.

Diese Ergebnisse bestätigen lediglich die praktische Erfahrung über die Nützlichkeit der Fe-Therapie bei anämischen Zuständen, sie geben aber nicht ohne weiteres einen Aufschluß über die Frage, ob das Fe wirklich assimiliert und zum Aufbau von Hb verwandt wird, oder ob es lediglich als Reizmittel für die blutbildenden Organe anzusehen ist.

Diese letztere Ansicht, daß das Fe nur ein „Reizmittel“ sei, ist — soviel ich sehe — zuerst von Harnack in seinem Lehrbuche der Arzneimittellehre (1883) ausgesprochen, wo es heißt, daß das Fe auf die blutbildenden Organe wirkt, den Stoffwechsel und die Funktion derselben begünstigt, gleichzeitig auch auf die Vasomotoren einwirkt.

Diese Ansicht wird heute von den meisten Klinikern geteilt, und sie findet ihre Bestätigung in exakten analytischen Arbeiten von Abderhalden, welcher unter v. Bunges Leitung ermittelte, daß anorganisches Fe, zu eisenarmer Nahrung zugesetzt, eine Zunahme des Hb, besonders aber des Körpergewichtes bewirkt, während organisches Fe (Hämoglobin oder Hämatin) bei eisenarmer Nahrung wohl das Hb steigert, aber keinen Einfluß auf das Körpergewicht ausübt. Anorganisches Eisen, zu einer Normalnahrung zugesetzt, steigerte sowohl das Körpergewicht wie auch den Hb-Gehalt, während organisches Eisen bei sonst reichlich eisenhaltiger Nahrung gar keinen Einfluß hatte.

Hieraus ergibt sich zunächst ein wichtiger Unterschied zwischen den organischen und anorganischen Fe-Präparaten, da erstere nur bei eisenarmer Nahrung wirksam sind, und mit Recht weist Abderhalden darauf hin, daß es unrichtig ist, die teuern organischen Fe-Präparate aus der Apotheke zu holen, während doch mit Leichtigkeit genügend organisches Eisen mit der Nahrung zu verabfolgen ist.

Während das organische Fe nach Abderhalden wirklich zur Assimilation gelangt, ist dies beim anorganischen Fe nicht der Fall. Dieses dient lediglich als Reizmittel, es steigert die Zellbildung und

damit den Hb-Gehalt im Marke und Blute, es steigert ferner das Körpergewicht und wirkt um so kräftiger, je mehr organisches Eisen schon in der Nahrung vorhanden ist, zu der die anorganischen Fe-Gaben hinzugefügt werden.

Gewiß ist hiermit noch nicht das letzte Wort in der Frage nach der therapeutischen Wirkung des Fe gesprochen. F. Müller nimmt eine direkte formative Reizwirkung des Fe auf das Knochenmark mit gesteigerter Zellproliferation an, und Aporti schließt aus Hämoglobinometeruntersuchungen an Hunden, daß durch Fe die Hb-Bildung und durch Arsen die Zellbildung gesteigert werde. Jedenfalls stehen die vorher erwähnten Untersuchungen so sehr in Übereinstimmung mit den Erfahrungen am Krankenbette, daß man an der bisherigen Anschauung, wonach das Fe ein Reizmittel für die blutbildenden Organe ist, festhalten muß.

Diese Wirkung des Fe äußert sich nun unzweifelhaft am stärksten bei jugendlichen Individuen, ebenso wie Fe-Mangel in der Nahrung in diesem Alter evident anämisierend wirkt, im erwachsenen Alter ist die Wirksamkeit des Fe oft sehr gering, und es genügt hier, wie wir sahen, für einfache symptomatische Anämien eine zweckmäßig ausgewählte eisenhaltige Nahrung, um das entstandene Defizit zu decken.

Von den Eisenpräparaten selbst sind noch heute die älteren Mittel die zweckmäßigsten: das Ferrum carbonicum, ferrum sulfuricum, ferrum oxydatum, ferrum citricum, ferrum saccharatum, ferrum reductum usw.; ferner die Tinctura ferri chlorati aetherea, tinctura ferri composita (Marke Helfenberg), ähnlich der tinctura ferri (Athenstädt) mit Weingeist und aromatischen Tinkturen, der Liquor ferri sesquichlorati, liquor ferri phosphorici, liquor ferri sulphurici, ferner der Sirupus ferri jodati, sirupus ferri phosphorici und hypophosphorici, das Extractum ferri pomatum, das Serum lactis ferruginosum, die Pillulae Blaudii, pillulae aloeticae ferratae u. v. a.

Von den organischen Eisenalbuminaten sind zu erwähnen das Ferratin (Schmiedeberg), das Ferrum albuminatum siccum, die verschiedenen Liquores ferri albuminati, der Sirupus ferri albuminati, das Ferrum peptonatum siccum, das Carniferrin, die Eisensomatose, das Eisentropon u. a. Besonders zahlreich sind in der letzten Zeit Blutpräparate komponiert und in den Handel gebracht worden, die, mit reklamehaften Anpreisungen versehen, eine weite Verbreitung im Publikum gefunden haben, obwohl ihre Bedeutung durchaus nicht im Verhältnis zu ihren hohen Preisen steht. Ich nenne hiervon das Hämatogen, Hämalbumin, Hämol und Sanguinal und verweise für die Bewertung dieser Stoffe erstens auf die experimentellen Untersuchungen von Abderhalden und zweitens meine eigenen Beobachtungen über die

Bildung plasmotroper Stoffe bei der Einnahme dieser Mittel (s. Kapitel XIII).

Diese neueren Blutpräparate stellen lediglich die moderne Fassung einer sehr alten und weitverbreiteten Therapie, nämlich des „Bluttrinkens“ dar, welches bis zum heutigen Tage gegen Blutarmut in den verschiedensten Ländern auf Schlachthöfen derartig ausgeführt wird, daß das lebenswarme hervorquellende Blut des abgestochenen Tieres aufgefangen und getrunken wird. Dieser ekelhaften Prozedur gegenüber stellen allerdings die erwähnten Präparate einen erheblichen Fortschritt dar, indes kann man dieselbe Wirkung des Bluteisens haben, wenn man in viel appetitlicherer, nahrhafterer und vor allem billigerer Weise das Blut in Form schmackhafter „Blutwürste“ genießt, wie von Rosenstein und v. Bunge sehr richtig ausgeführt wird.

Von Mariani wird neuerdings empfohlen, Blutinfusionen in das Rektum vorzunehmen, und zwar defibriniertes frisches Hammelblut zu 2—300 ccm, wonach er schnelle Resorption und Besserung gesehen hat.

Ich selbst habe verschiedentlich frisches menschliches Blut, welches durch Aderlaß gewonnen war, bei schwer Anämischen rektal infundiert, indes ohne besonders günstige Wirkung, doch ist so viel mit Sicherheit anzunehmen, daß die roten Blutzellen imstande sind, die Darmwand zu passieren und somit in die Blutbahn zu gelangen.

Auch subkutan hat man Ferrum citricum (oder Ferr. pyrophosphoric. cum Ammonio citrico) zu 0,2 injiziert, und Jolasse empfiehlt 0,1—0,6 desselben Mittels mit Stärke als Klistier dreimal täglich zu verabfolgen.

Die zahlreichen Eisenquellen, welche wir in Deutschland und in den benachbarten Ländern besitzen, enthalten das Eisen der Mehrzahl nach als Oxydul an Kohlensäure gebunden und eignen sich daher wohl zum Trinken an Ort und Stelle, nicht aber zum Versand, da die Kohlensäure leicht entweicht und das Eisen dann ausfällt. Einige wenige Quellen enthalten schwefelsaures und noch weniger Quellen Chloreisen.

Die bekanntesten deutschen Eisenbäder sind Pyrmont im Fürstentum Waldeck, Langenschwalbach am Taunus, Bocklet (in der Nähe von Kissingen), Charlottenbrunn, Cudowa und Flinsberg in Schlesien, Driburg im Teutoburger Walde, Elster in Sachsen, Franzensbad in Böhmen, Kohlgrub in Bayern, 900 m über dem Meere, Muskau in der Lausitz, Liebenstein in Meiningen, Freienwalde a. O. in der Mark, Polzin in Pommern, Reinerz, 500 m hoch in der Grafschaft Glatz, Steben in Oberfranken.

Von ausländischen Eisenquellen sind besonders zu nennen: Farnbühl bei Luzern, St. Moritz im Oberengadin, 1700 m über dem

Meere, und Val Sinestra im Unterengadin, ferner Haarlem in Holland, Szliácz in Ungarn, Spa in Belgien.

Die Wirkung aller dieser Eisenquellen besteht sicher nicht bloß in ihrem Gehalte an Fe, sondern daneben in der Anregung des Stoffwechsels durch Klimawechsel und steten Aufenthalt in frischer Luft, so daß man tatsächlich manche schwer Anämische in diesen Kurorten zur Genesung kommen sieht, die in der Familie wenig Besserung trotz aller angewandter Eisenmittel zeigten.

Außer dem Eisen übt das Arsen einen direkten Einfluß auf die Blutbildung aus und erweist sich besonders bei den Anämien der Erwachsenen dann als wirksam, wenn das Eisen versagt. Die Wirkungsweise des Arsens auf das Blut ist wesentlich nach der toxischen Richtung hin erforscht worden; über seine therapeutische Wirkung geht aus Untersuchungen von Bettmann hervor, daß bei Tieren unmittelbar nach As-Injektion die Zahl der roten Blutzellen steigt, trotzdem der Blutdruck absinkt und das Blut mithin verdünnt wird. Bettmann hält für wahrscheinlich, daß diese Erscheinung durch eine vermehrte Einschwemmung von Erythrocyten aus den Reservoirs des Markes zu erklären ist.

Da die Arsentherapie gerade bei den perniciösen Formen der Anämie ihre auffälligsten Erfolge zeitigt, so wird sie im nächsten Kapitel ausführlich abgehandelt werden.

Von sonstigen Medikamenten kommt lediglich noch das Chinin und da, wo konstitutionelle Syphilis mitspielt, das Jod in Betracht, während andere Mittel, wie Phosphor, Mangan, auch Organpräparate, z. B. Knochenmark, Thymus usw., keinerlei Bedeutung beanspruchen können.

Massage, Bäder, Abreibungen und Gymnastik sind zur Beförderung der Zirkulation und zur Anregung des Stoffwechsels bei anämischen Rekonvaleszenten meist von bester Wirkung.

5. Eine Prophylaxe gegenüber der Entwicklung von Anämien kann im Kindesalter mit bestem Erfolge dadurch geübt werden, daß bei der Ernährung, bei der sonstigen körperlichen Pflege und der geistigen Erziehung alle die Fehler vermieden werden, welche wir oben als anämisierende Faktoren im Kindesalter kennen lernten. Diese Prophylaxe ist um so wichtiger, als es sich im Kindesalter nicht bloß um die Beschaffenheit des Blutes selbst, sondern, was viel wichtiger ist, um die Ausbildung des blutbildenden Markes im Verein mit dem ganzen blutbewegenden Apparate, dem Herzen und den Gefäßen handelt, deren Zurückbleiben durch Schäden in der Jugend niemals wieder ausgeglichen werden.

Ältere Literatur.

Becquerel u. Rodier. Unters. über die Zusammensetzung d. Blutes. Deutsch von Eisenmann. Erlangen 1845.
Bernard, Cl. Zit. bei Schenk.
Biernacki. Unters. über die chemische Blutbeschaffenheit bei pathol. insbes. anäm. Zuständen. Zeitschr. f. klin. Med. Bd. 24. 1894.
Bignami u. Dionisi. Centralbl. f. allgem. Pathol. 1894.
Brücke. Lehrb. d. Physiologie.
Bunge. Zur quantitativen Analyse d. Blutes. Zeitschr. f. Biolog. Bd. 12. S. 191.
Buntzen. Ref. in Virchow-Hirschs Jahresber. 1879. I. S. 125.
Collard de Martigny. Zit. bei Panum (l. c.).
Dastre u. Morat. Zit. bei Oppenheimer (l. c.).
Dunin. Über anämische Zustände. Samml. klin. Vorträge. Nr. 135. 1895.
Ehrlich. Farbenanalyt. Unters. zur Histologie u. Klinik d. Blutes. Berlin 1891.
Freund. Wien. med. Wochenschr. 1887.
Gorup-Besanez. Lehrb. d. physiol. Chemie. Braunschweig 1874. S. 361.
Grawitz, E. Untersuchungen über den Einfluß ungenügender Ernährung auf die Zusammensetzung d. menschl. Blutes. Berl. klin. Wochenschr. 1895. Nr. 48.
Hammerschlag. Über Hydrämie. Zeitschr. f. klin. Med. Bd. 21. 1892. S. 472.
Heidenhain. Disquisit. criticae et experimental. Diss. Halis. 1857.
Heinz. Virch. Arch. Bd. 122. 1890. S. 112.
Herrmann u. Groll. Pflügers Arch. Bd. 43. 1888. S. 239.
v. Hößlin, H. Über den Einfluß ungenügender Ernährung auf die Beschaffenheit des Blutes. Münch. med. Wochenschr. 1890. Nr. 38/39.
Hünerfauth. Virch. Arch. Bd. 76. 1879. S. 310.
Immermann. Anämie. In Ziemßens Handbuch d. spez. Pathologie und Therapie. Bd. 13. I. S. 275.
v. Jaksch. Zeitschr. f. klin. Med. Bd. 13. 1888. S. 350.
Klemensiewicz. Wien. Sitzungsber. Bd. 96. 1881.
Koeppe. Münch. med. Wochenschr. 1895. S. 39.
Kraus. Zeitschr. f. Heilk. Bd. 10.
Laache. Die Anämie. Christiania 1883.
Labadie-Lagrave. Traité des maladies du sang. Paris. S. 100.
Landsteiner. Zeitschr. f. phys. Chemie. Bd. 16. 1892. S. 13.
Laker. Wien. med. Wochenschr. 1886. Nr. 18.
Leichtenstern. Unters. über den Hb-Gehalt des Blutes. Leipzig 1878.
Leube. Spez. Diagnose d. inneren Krankheiten. Leipzig 1893. Bd. II. S. 296.
v. Lesser. Du Bois' Arch. f. Phys. 1878.
v. Limbeck u. Pick. Prag. med. Wochenschr. 1893. Nr. 3.
Luciani. Das Hungern. Deutsch von Fränkel. 1890.
Lyon. Virch. Arch. Bd. 84. 1881. S. 207.
Magendie. Zit. bei Panum (l. c.).
v. Mering. Zit. bei Schenk.
Mikulicz. 19. Kongr. f. Chirurg. 1890.
Müller, Fr., Munk (1), Senator, Zuntz, Lehmann. Unters. an 2 hungernden Menschen. Virch. Arch. Suppl. Bd. 131. 1893.
Munk, J. (2) in Munk-Ewald. Ernährung des gesunden und kranken Menschen. Wien 1895. S. 80.
Munk, J. Über die Folgen lange fortgesetzter eiweißarmer Nahrung. Arch. f. Phys. 1891. S. 338.

Nasse. Einfluß der Nahrung auf das Blut. Marburg 1850.
Okintschitz. Arch. f. exp. Path. Bd. 31. 1891. S. 383.
Oppenheimer. Dt. med. Wochenschr. 1889. Nr. 42—44.
Otto. Pflüg. Arch. Bd. 36. 1885. S. 12.
Panum. Experimentelle Untersuchungen über die Veränderungen der Mengenverhältnisse des Blutes und seiner Bestandteile durch die Inanition. Virch. Arch. Bd. 29. 1864. S. 241.
Peiper. Virch. Arch. Bd. 116. S. 337.
Polétaew. Arch. d. scienc. biolog. St. Petersb. T. II. 1893. S. 795.
Quincke. Zur Physiol. u. Pathol. d. Blutes. Dt. Arch. f. klin. Med. Bd. 30. 1883.
Rieder. Leukocytose. 1892.
Sahli. Korresp.-Bl. f. Schweiz. Ärzte. 1886. S. 518.
Samuel. Blutanomalien in Eulenburgs Realenzyklopädie. II. Aufl. Bd. III. 1885.
Schenk. Pflüg. Arch. Bd. 57. S. 553.
Schmidt, C. A. Zur Charakteristik der epidem. Cholera. Leipzig 1850.
Senator (1). Ein Fall von sog. Schlafsucht mit Inanition. Charité Annal. 1885. XII. S. 317. — (2) Untersuchungen an zwei hungernden Menschen. Virch. Arch. Suppl. Bd. 131. 1893.
Silbermann. Berl. klin. Wochenschr. 1886. Nr. 29—30.
Simon. Zit. bei Panum (l. c.).
Stadelmann. Der Icterus und seine versch. Formen. Stuttg. 1891.
Subbotin. Mitteil. über den Einfluß der Nahrung auf den Hb-Gehalt des Blutes. Zeitschr. f. Biologie. Bd. 7. 1871. S. 185.
Thackrah. Zit. bei Leichtenstern (l. c.).
Tolmatscheff. Zit. bei Samuel (l. c.).
Uhle u. Wagner. Handbuch d. allg. Pathologie. Leipzig 1865. S. 230.
Verdeil. Liebigs Annal. d. Chem. u. Pharm. Bd. 69. 1849. S. 89.
Vierordt. Beiträge zur Physiologie d. Blutes. Arch. f. phys. Heilk. 1854. S. 409.
Voit. 1. Über die Verschiedenheit der Eiweißzersetzung beim Hungern. Zeitschr. f. Biolog. Bd. 2. 1866. S. 307. — 2. Gewicht der Organe eines wohlgenährten und eines hungernden Hundes. Ibidem. Bd. 30. 1894. S. 511.
Weber, O. Zit. bei Uhle u. Wagner.
Weber, O. Handb. d. allgem. u. spez. Chir. I. S. 119.
Zuntz. Zur Kenntnis des Stoffwechsels im Blute. Centralbl. f. d. med. Wiss. 1867.

Neuere Literatur.

Abderhalden. Die Beziehungen des Fe zur Blutbildung. Zeitschr. für Biologie. Bd. 39. H. 4.
Aporti. Über die Entstehung des Hb und der r. Blutk. Centralbl. f. innere Med. 1900. Nr. 2.
Bettmann. Über den Einfluß des As auf das Blut u. Knochenmark des Kaninchens. Habilit.-Schr. Heidelberg 1897.
v. Bunge. Lehrb. d. Physiol. d. Menschen. II. Bd. 1901.
Cloëtta. Arch. f. exper. Pharmak. Bd. 38. 1897. S. 161 u. Bd. 44. 1900. S. 363.
Eykmann. Virch. Arch. B. 140. 1895.
Fischl. Über die Anämie im frühen Kindesalter. Versamml. d. Naturf. u. Ärzte. 1898.
Fürst, L. Zur Pathogenese u. Therapie anäm. Zustände im Kindesalter. Therap. Monatsh. 1900. Sept.
Gaule. Dt. med. Wochenschr. 1896. 7. Mai.
Glogner. Virch. Arch. Bd. 115, 119, 126, 128, 132.

Geißler u. Japha. Beitrag zu den Anämien junger Kinder. Jahrb. f. Kinderheilk. Bd. 53. 1901.
Grawitz, E. (2) Über körnige Degeneration der r. Blutk. Dt. med. Wochenschr. 1899 und Berl. klin. Wochenschr. 1900, Nr. 9, ferner Arch. f. Schiffs- u. Tropenhyg. Bd. 4. 1900. — (3) Über plasmotrope Giftbildungen im Organismus. Dt. med. Wochenschr. 1901. Nr. 52.
Gryns. Virch. Arch. Bd. 139. 1895. S. 97.
Häusermann. Zeitschr. f. physiol. Chem. Bd. 23. 1897. S. 555.
Herz, M. Virch. Arch. Bd. 133.
Hirsch u. Beck. Studien zur Lehre von der Viskosität des leb. menschl. Blutes. Dt. Arch. f. klin. Med. Bd. 69. 1901. S. 503.
Hofmann. Die Rolle des Fe bei der Blutbildung. Virch. Arch. Bd. 160. 1900. S. 235.
Hunter, W. S. Kap. XIII, Lit.
Hutschison. Some disorders of the blood etc. in early life. Lancet. May 7. 1904.
Jacobi. Dt. med. Wochenschr. 1901. S. 63. V.
Japha. Jahrbuch. f. Kinderheilk. Bd. 52. 1900.
Jolasse. Münch. med. Wochenschr. 1899. S. 37.
Kieseritzky. Dt. Ärzte-Zeitung. 1902.
Kunkel. Arch. f. d. ges. Physiol. Bd. 61. 1895. S. 595.
Lazarus-Ehrlich. Die Anämie. I. T. 1898.
Löwenthal. Dt. med. Wochenschr. 1902.
Marestang. Arch. de méd. navale. 1889.
Maccallum. Journ. of Physiol. 1894. S. 268.
Mariani (Madrid). Ref. Münch. med. Wochenschr. 1903. S. 967.
Müller, Frz. Exper. Beitr. zur Eisentherapie. Dt. med. Wochenschr. 1900. S. 830.
Pappenheim. Fol. haematol. 1905. S. 355.
Plehn, A. Über Tropenanämie usw. Dt. med. Wochenschr. 1899. Nr. 28/30.
Quincke u. Hochhaus. Arch. f. exper. Pathol. u. Pharm. Bd. 37. 1896. S. 159.
Reckzeh. Exper. Blutgiftanämien. Zeitschr. f. klin. Med. Bd. 54. H. 3/4.
Rosenstein. Dt. med. Wochenschr. 1899. Nr. 17.
Schaumann. Die perniz. An. im Lichte der modernen Gifthypothese. Volkmanns Sammlung. Nr. 287. 1900.
Scheer, van der. Over tropische Anämie. Tijdschr. voor Genesk. voor Nederl.-Ind. 1890. H. 4/5.
Scheube. Tropenklima. Eulenburgs Realenzyklop. III. Aufl.
Schönenberger. Der Einfluß des Lichtes auf den tierischen Organismus. Diss. Berlin 1898.
Schreiber u. Hagenberg. Zur Lehre vom Aderlaß. Centralbl. f. Stoffw. u. Verdauungskrankh. 1901. Nr. 11.
v. Starck. Der Indoxyl- und Urobilingehalt des Harnes bei der sog. Schulanämie. Jahrb. f. Kinderheilk. Bd. 52. 1900. S. 421.
Strubell. Der Aderlaß. 1905.
Swirski. Arch. f. d. ges. Physiol. Bd. 74. 1899. S. 466.
Talquist. Über exper. Blutgiftanämien. Helsingfors 1899.
Tauszk. Hämatol. Unters. am hungernden Menschen. Wiener klin. Rundschau. 1896. Nr. 18.
Tartakowsky. Resorption und Assimilation des Eisens. Pflüg. Arch. Bd. 101. 1904. S. 423.
Wright. Chlorosis and anaemia in man. Separatabdr.
Zypkin. Virch. Arch. Bd. 174. Suppl. 1903. S. 103.

XIII. Kapitel.

Die progressive perniciöse Anämie.

Die im vorliegenden Kapitel abzuhandelnde Krankheitsform wurde im Jahre 1868 von Biermer anatomisch und klinisch zuerst genauer präzisiert und damit der Pathologie einverleibt.

Indes war darum diese Krankheit den älteren Ärzten keineswegs unbekannt, und besonders in Leberts „Grundzügen der ärztlichen Praxis", Tübingen 1868, finden sich Beobachtungen über idiopathische Anämie mit tödlichem Ausgang unter der Bezeichnung als „essentielle Anämie" erwähnt, desgleichen in den Werken über spezielle Pathologie und Therapie von Schönlein, Canstadt, Wunderlich u. a.

Schon im Jahre 1843 finden wir einen sicheren Fall von perniciöser Anämie von Marshall Hall, im Jahre 1852 zwei derartige von Barclay beschrieben. In der nächsten Zeit wurden von Lauth und sodann von Lebert eine Anzahl derartiger Fälle veröffentlicht, welche während der Gravidität entstanden waren und von Lebert als „Puerperalchlorose" bezeichnet wurden. Eine kurze, aber sehr treffende Schilderung gab sodann im Jahre 1855 von dieser Krankheit Addison bei Gelegenheit der Besprechung der Bronzekrankheit, spätere Beobachtungen rühren von Wilks, Zenker, Chalot, Trousseau, Cazenave, ferner von Grohé, Perroud und wiederum von Lebert her.

Der Ruhm aber, das ganze eigenartige klinische Bild dieser Erkrankungen in vollem Umfange und mit größter Schärfe erfaßt und der ärztlichen Welt bekannt gegeben zu haben, gebührt Biermer, welcher in kurzer Form im Jahre 1868 auf dem Naturforscher-Kongreß zu Dresden, ausführlicher aber im Jahre 1871 in der ärztlichen Gesellschaft des Kantons Zürich seine Beobachtungen über 15 derartige Fälle vortrug. In diesem hochbedeutsamen Vortrage schilderte Biermer mit größter Klarheit das klinische Bild derartiger Anämien so erschöpfend, daß die Symptomatologie derselben bis heute in den großen Zügen kaum nennenswert bereichert worden ist.

Von Lebert ist diese Krankheit als „essentielle Anämie“, von Addison als „idiopathische Anämie“, von Pepper als „Anaematosis“, von Quincke als „perniciöse Anämie“, von Lépine als „progressive Anämie“ und neuerdings von vielen als „schwere primäre Anämie“ bezeichnet worden.

Der von Biermer eingeführte Krankheitsbegriff der „progressiven perniciösen Anämie“ verdient auch heute noch beibehalten zu werden, obwohl es richtiger wäre, von progressiver „maligner“ Anämie zu sprechen, da nicht alle Fälle wirklich perniciös verlaufen. In kürzerer Weise kann man die Krankheitsform ihrem Entdecker zu Ehren als „Biermersche Anämie“ bezeichnen.

Diese Form der Blutarmut nun zeitigte, nachdem die Aufmerksamkeit durch Biermer auf dieselbe gelenkt war, eine ganz gewaltige Literatur, welche besonders in bezug auf die anatomischen Veränderungen am Herzmuskel und Knochenmark zu interessanten Resultaten führte, und auf die Physiologie und Pathologie der Blutbildung manches Licht geworfen hat.

Erwähnenswert sind zunächst aus der älteren Literatur besonders die anatomischen Untersuchungen von Ponfick „über das Fettherz“, von Pepper, Scheby-Buch, Bradbury, Cohnheim, Osler und Gardner, E. Neumann, Litten und Orth, P. Grawitz über die Veränderungen des Knochenmarkes bei der progressiven perniciösen Anämie.

Die Symptomatologie ist im großen und ganzen später verhältnismäßig wenig ausgebaut worden, eine Reihe klinisch wichtiger Tatsachen verdanken wir aus der ersten Zeit nach dem Bekanntwerden der Arbeit Biermers zunächst Immermann, Gusserow, Manz, Pye-Smith, Quincke, Lépine, H. Müller und besonders Eichhorst, welcher im Jahre 1878 die ganze bisherige Kasuistik zusammenfassend bearbeitete und auf Grund einer großen Zahl von eigenen Beobachtungen eine anatomisch und klinisch erschöpfende Darstellung aller hier in Frage kommenden Verhältnisse gab. Besonders wertvoll ist die hier gegebene ausführliche Zusammenstellung der gesamten älteren Literatur, auf welche für spezielle Studien hiermit verwiesen wird.

Definition des Krankheitsbegriffes.

Schon in der ersten Zeit nach dem Erscheinen der Biermerschen Publikationen traten Meinungsverschiedenheiten über die Begrenzung des hier vorliegenden Krankheitsbildes auf, welche besonders aus der Beobachtung heraus entstanden, daß manche unserer bestgekannten Krankheiten einen ganz ähnlichen Zustand von Anämie hervorzurufen

vermögen, wie ihn die Biermersche Beschreibung bietet. Schon bald nach dem Bekanntwerden derselben wurde von Immermann eine große Zahl von okkasionellen Momenten aufgeführt, welche den Ausbruch einer progressiven perniciösen Anämie begünstigen könnten, und es ist nach meiner Auffassung ein besonderes Verdienst von Eichhorst, zuerst darauf hingewiesen zu haben, daß zum Begriffe der progressiven perniciösen Anämie das Fehlen primärer Organerkrankungen zu fordern sei, wenn auch in der Biermerschen Definition dieses Postulat nicht mit voller Schärfe hervortrat.

Im weiteren Verlaufe hat sich fast jeder Autor, der über diese Krankheit geschrieben, seine eigene Einteilung gebildet, in welcher bald mehr eine strenge Trennung der ätiologisch dunkeln, sog. essentiellen oder idiopathischen schweren Anämien von den symptomatischen vertreten wird, bald die ganze Schar der schweren anämischen Zustände in eine Gruppe zusammengefaßt wird, und für diese letztere Einteilung schien besonders die hochwichtige Entdeckung zu sprechen, welche man bei der perniciösen Anämie der Gotthardtunnel-Arbeiter machte, indem man die parasitäre Ätiologie dieser Anämien in dem Schmarotzertum der Anchylostomen bei diesen Kranken erkannte. Gerade diese Tunnel- und in späteren Beobachtungen Ziegeleiarbeiter zeigten den ausgesprochenen Symptomenkomplex der perniciösen Anämie, und der ätiologische Zusammenhang wurde in evidenter Weise durch den Heilerfolg nach der Abtreibung der Darmparasiten erwiesen.

In präziser Weise hat Birch-Hirschfeld die Zusammenfassung aller schweren anämischen Zustände, gleichgültig welchen ätiologischen Ursprunges, unter Hervorhebung gewisser gemeinsamer pathologischer und anatomischer Merkmale in einem Referat gelegentlich des XI. Kongresses für innere Medizin (1892) vertreten. Birch-Hirschfeld faßte unter diesem Begriffe — im Gegensatze zu leichten sekundären Anämien — alle Zustände zusammen, welche mit Degeneration und Verminderung der roten Blutkörperchen, mit daraus hervorgehendem Eiweißzerfall und Fettdegeneration verschiedener Organe, namentlich des Herzens einhergehen, wobei wahrscheinlich ein erhöhter Zerfall von roten Blutkörperchen bei ungenügender Regeneration das Hauptmoment bildet. Er faßte deshalb alle Anämien zusammen, welche durch wiederholte Hämorrhagien, Störungen des Magendarmkanals, Darmparasiten, Schwangerschaft und Puerperium, infektiöse Prozesse, Syphilis, Malaria, idiopathische oder kryptogenetische Infektion oder Autointoxikation entstanden sind. Nach Birch-Hirschfeld liegt keine Veranlassung vor, auf Grund ätiologischer Momente hiervon als „wahre“ perniciöse Anämien diejenigen auszusondern, bei denen keine

nachweisbaren Ursachen vorhanden sind, da bei diesem negativen Kriterium die Diagnose immer erst post mortem zu stellen ist.

Eine derartige Zusammenfassung der schweren anämischen Zustände ist vom anatomischen Standpunkte gewiß gerechtfertigt, für klinische Zwecke dagegen ist eine Trennung gewisser schwerer sekundärer Anämien von denjenigen, welche wir als eigentliche primäre bezeichnen, aus folgenden Gründen geboten:

Es ist erstens gegen die Birch-Hirschfeldsche Begriffsbestimmung einzuwenden, daß auch nach dieser die Diagnose zumeist erst post mortem zu stellen ist, da ein Blutkörperchenzerfall bei sehr vielen krankhaften Prozessen zu beobachten ist, welche mit unserer Krankheit nichts gemein haben, da die Fettdegeneration des Herzens immer erst bei der Sektion zu konstatieren ist, und da das dritte Kriterum, nämlich der gesteigerte Eiweißzerfall bei schweren Anämien nach den neueren Untersuchungsergebnissen keineswegs ein konstantes Vorkommnis bei denselben bildet. Wir werden im Gegenteil bei Besprechung der diagnostischen Schwierigkeiten in derartigen Krankheitsfällen sehen, daß sich gewisse schwere sekundäre Anämien gerade durch den gesteigerten Eiweißzerfall von den eigentlichen primären Anämien unterscheiden.

Besonders aber ist zweitens gegen die erwähnte Begriffsbestimmung geltend zu machen, daß dabei die verschiedenartigsten Krankheitszustände zusammengeworfen werden, welche ihrem ganzen Wesen nach untereinander in stärkstem Maße differieren, denn es ist ohne weiteres klar, daß eine schwere Anämie infolge eines Magenkrebses, eine solche nach dem Überstehen einer septischen Erkrankung, nach chronischer Malaria und endlich wiederum eine andere infolge der Ansiedelung von Dochmien im Darme eine vollständig andere Bedeutung haben.

Ich halte daher den von Birch-Hirschfeld und von anderen vertretenen Standpunkt, alle schweren Anämien, gleichgültig welchen Ursprunges, zusammenzufassen und von dem Gesichtspunkte des einzigen gemeinsamen Symptoms, nämlich der Blutalteration, zu betrachten, lediglich für theoretisch berechtigt, aber **nicht für praktisch nützlich.**

Betrachtet man die Verhältnisse vom praktisch-klinischen Standpunkte, so wird man in jedem einzelnen Krankheitsfalle, bei dem uns eine schwere Blutarmut entgegentritt, mit allen Hilfsmitteln der Diagnostik ergründen müssen, ob bei dieser Anämie ein in den tieferen Organen sitzendes Karcinom, eine chronische Eiterung oder ein anderes in wohlbekannter Weise schädigendes Moment vorhanden ist, denn die Prognose und Therapie basiert auf der Erkennung des Grund-

leidens, und wie wir sehen werden, ist es ganz aussichtslos, schwere Anämien, mögen sie entstanden sein auf dieser oder jener Basis, lediglich durch solche Mittel zu heilen, welche auf die Blutbildung Einfluß haben, sondern die Therapie muß in jedem einzelnen Falle mit der Beseitigung des Grundleidens beginnen, und erst hinterher kann man versuchen, auf das Blut direkt einzuwirken.

Ich bin auf Grund des Studiums zahlreicher in der Literatur mitgeteilter Fälle der Ansicht, daß gerade die Vernachlässigung dieses wichtigen Grundsatzes zu der äußerst ungünstigen Beurteilung des Krankheitsverlaufes der perniciösen Anämie geführt hat, weil man allzusehr die Blutveränderung als solche in den Vordergrund der klinischen Betrachtung gestellt und zu beeinflussen gesucht hat.

Es ist vielmehr bei diesen wie bei allen anderen inneren Erkrankungen Pflicht, unter genauester Berücksichtigung der Anamnese und des ganzen Krankheitsbefundes, einschließlich des Blutbefundes, die Diagnose zu stellen, und nicht umgekehrt aus der mikroskopischen und sonstigen physikalisch-chemischen Veränderung des Blutes die Diagnose zu konstruieren, da es, wie gesagt, eine „pathognomonische“ Blutbeschaffenheit bei perniciöser Anämie nicht gibt.

Der prinzipielle Unterschied der progressiven perniciösen Anämie gegenüber anderen schweren Anämien liegt meines Erachtens überhaupt nicht in dem Blutbefunde, auch nicht so sehr in der Verschiedenheit der ätiologischen Momente, sondern wesentlich in dem klinischen Verlaufe. Es lassen sich in den einzelnen Fällen von progressiver perniciöser Anämie bei sorgfältigem Nachforschen fast immer schädigende Momente nachweisen, welche die Entwicklung einer Anämie hervorgerufen haben können, das eigentlich Charakteristische dieser Krankheit aber ist, daß die Anämie nicht ohne weiteres durch regenerative Prozesse in den blutbildenden Organen beseitigt wird, selbst wenn das anämisierende Moment entfernt ist, wie wir es z. B. bei schweren Karcinomanämien sehen, wenn das Pyloruskarcinom exstirpiert ist, oder wenn bei einem Anchylostomum-Kranken die Würmer abgetrieben sind, daß vielmehr auch nach Beseitigung der Ursache eine fehlerhafte Richtung in der Blutbildung bestehen bleibt, die sich in ungenügender Neubildung krankhafter Zellen, vielleicht auch in dauernd vermehrtem Untergange derselben äußert.

Es handelt sich demnach bei der progressiven perniciösen Anämie um eine krankhafte Zelltätigkeit im Gefolge chronisch anämisierender Schädlichkeiten, welche mit derjenigen bei anderen

Stoffwechselkrankheiten, wie Diabetes und Fettsucht besonders das Gemeinsame hat, daß die Zellbildung mit großer Hartnäckigkeit in der fehlerhaften Richtung beharrt.

Auf Grund dieser Erkenntnis rate ich, wenigstens einstweilen die verschiedenen Gruppen von perniciöser Anämie, deren Entstehung nicht durch manifeste Organveränderungen, Geschwülste oder Parasiten zu erklären ist, gesondert zu betrachten und wegen ihrer mannigfachen Eigentümlichkeiten, besonders auch wegen der Therapie, nicht mit allen anderen Organerkrankungen zusammen zu behandeln, bei denen sich mehr oder minder häufig eine — sit venia verbo — perniciöse Blutbeschaffenheit findet, denn es würden hierbei die heterogensten Krankheiten zusammenkommen. Richtig wäre vielmehr nur, aus allen diesen verschiedenen pathologischen Prozessen diejenigen Schädlichkeiten zu ermitteln, welche als „anämisierende Prinzipien“ anzusehen sind, sie miteinander zu vergleichen und hieraus Schlüsse auf die Ätiologie der Anämien im allgemeinen zu ziehen, im übrigen gehören diese verschiedenen Krankheiten ebensowenig zueinander wie andere Gruppen, denen ein auffälliges Symptom wie etwa Albuminurie oder Glykosurie gemeinsam ist.

Vorkommen und disponierende Schädlichkeiten.

Die perniciöse Anämie gehört keineswegs zu den sehr seltenen Krankheiten, sondern findet sich besonders in großen Städten verhältnismäßig häufig, wie die Statistiken der großen Krankenhäuser, z. B. in Berlin, ergeben, aus welchen Lazarus für den Zeitraum von 1887 bis 1898 274 Krankengeschichten von perniciöser Anämie ermittelt hat, welche 2 ‰ sämtlicher innerer Erkrankungen ausmachten. Ob in der ländlichen Bevölkerung die Krankheit tatsächlich seltener vorkommt, läßt sich wegen der Schwierigkeit derartiger Statistiken nicht bestimmt sagen.

Seit den Mitteilungen von Biermer, Gusserow und Eichhorst ist es bekannt, daß in der Schweiz und anscheinend besonders in der Gegend von Zürich diese Krankheitsfälle verhältnismäßig häufig zur Beobachtung kommen, während andererseits z. B. von München berichtet wird, daß hier perniciöse Anämien nur äußerst selten auftreten. Worauf das gehäufte Vorkommen in der Schweiz beruht, ist noch bis heute absolut unklar.

In bezug auf das Lebensalter, in dem die Krankheit zur Entwicklung kommt, ist zu bemerken, daß das 3.—4. Dezennium augenscheinlich am stärksten bevorzugt ist, doch kommen vereinzelte Fälle nach den Angaben von Monti, Escherich, Theodor u. a. schon in

frühester Jugend vor, und auch in höherem Alter kann sich die Krankheit entwickeln. Ich selbst beobachtete eine 62jährige Arbeiterfrau mit den ausgeprägten Symptomen dieser Krankheit, welche eine derartige Besserung ihres Zustandes erfuhr, daß sie als geheilt entlassen werden konnte.

Von den Geschlechtern ist, wie alle Statistiken lehren, das weibliche Geschlecht unzweifelhaft bei weitem häufiger von der Krankheit befallen. So waren nach Lazarus von den erwähnten 274 Kranken der Berliner städtischen Krankenhäuser 172 weiblichen und 102 männlichen Geschlechts.

Erwähnenswert ist, daß die Krankheit in den ärmeren Ständen allem Anschein nach häufiger als in den wohlhabenderen auftritt, wenn es auch unzweifelhafte Beobachtungen gibt, bei welchen sich das typische Krankheitsbild bei Angehörigen der bestsituierten Stände entwickelt.

Über familiäre und sonstige Dispositionen ist wenig Sicheres bekannt. Eine Beobachtung von Sinclair und Eshner, wonach mehrere Angehörige derselben Familie an perniciöser Anämie erkrankten, wird von manchen Seiten in bezug auf die Diagnose angezweifelt.

Für die Diagnose und das Verständnis dieser Krankheit ist die Erforschung der Entwicklung der Krankheit von größter Wichtigkeit, und es muß daher der genauesten Erhebung der Anamnese in solchen Fällen eine besondere Aufmerksamkeit geschenkt werden. Es sei hierbei ausdrücklich hervorgehoben, daß es bei diesen Kranken nicht genügt, den allgemeinen Daten über die Vorgeschichte, wie sie nach klinischem Gebrauche in bezug auf frühere Erkrankungen, subjektive Wahrnehmungen usw. festgestellt werden, nachzuforschen, sondern es ist unbedingt notwendig, über die tägliche Lebensweise dieser Kranken, die Art ihrer Ernährung, ihrer Beschäftigung, Wohnung usw. die genauesten Nachforschungen anzustellen.

Folgende Punkte sind in der Vorgeschichte dieser Krankheit besonders zu berücksichtigen. Über den Beginn der Krankheit lauten fast immer die Angaben übereinstimmend dahin, daß die Entwicklung der Blutarmut sich ganz allmählich schleichend und dauernd zunehmend gestaltet hat, ohne daß besonders sinnfällige Ursachen bei der Entstehung mitgewirkt haben. Seltener wird angegeben, daß die Krankheit im Anschlusse an überstandene Krankheiten, z. B. Influenza oder Typhus sich entwickelt hat. Ferner ist von Wichtigkeit das Überstehen von Syphilis, ferner überstandene Schwangerschaften und Geburten, sowie allgemeine schwächende Einflüsse, wie z. B. langdauernde Laktation. Die Verhältnisse der Ernährung erfordern, wie gesagt, die sorgfältigste Beachtung, und man erhält hier, wenn man

sich über die tägliche Lebensweise informiert, häufig ganz erstaunliche Angaben, z. B. von Frauen, welche als Wäscherinnen oder Aufwärterinnen schwere körperliche Arbeiten zu verrichten haben, und dabei lange Zeiten hindurch sich ganz wesentlich von Kaffee, Schwarzbrot und allenfalls schwer verdaulichem, fettdurchwachsenem Fleisch, Speck und Hülsenfrüchten ernähren. In vielen Fällen kommen hierzu Unregelmäßigkeit in der Einnahme der Nahrung, d. h. es werden abnorm lange Pausen zwischen den Mahlzeiten gemacht und dann wieder übertrieben große Quantitäten von Nahrungsmitteln, meist schwer verdaulicher Art auf einmal genossen.

Eine häufige Angabe ist ferner, daß die Kranken allmählich vollständig den Appetit verloren haben, wodurch wiederum die Nahrungsaufnahme sich noch ungünstiger gestaltet hat. Im engen Anschlusse hieran lauten die Angaben über die Verdauung dahin, daß in den meisten Fällen Störungen irgendwelcher Art schon lange Zeit bestanden haben. Gefühle von Völle im Unterleib, Auftreibung des Leibes, Verstopfung abwechselnd mit Durchfällen, Blähungen werden fast ausnahmslos geklagt, und besonders sind es wiederum Frauen und zwar besonders solche, bei welchen durch verschiedene überstandene Graviditäten die Muskulatur der Bauchdecken erschlafft ist, wodurch sich Lageveränderungen und muskuläre Erschlaffungen der Därme entwickelt haben.

Wichtig sind auch bei vielen Frauen nicht nur der niederen, sondern meist noch in stärkerem Maße der wohlsituierten Stände die Angaben über das Verhalten der Stuhlentleerungen, und nicht selten bekommt man die Auskunft, daß diese seit Monaten und Jahren nur etwa 2—3mal, manchmal noch seltener in der Woche erfolgen. Bekanntlich sind es besonders die Hysterischen, bei welchen sich diese Unregelmäßigkeiten oft in ganz erstaunlicher Weise ausbilden.

Bei den Frauen höherer Stände sind es ferner besonders geistige Überarbeitungen, welche in übertriebenem Maße und auf Kosten einer gesundheitsmäßigen Ernährung des Körpers ausgeführt werden, wozu häufig auch noch körperliche Strapazen kommen, wie sie die Berufsarten verschiedener weiblicher Erwerbszweige heutzutage mit sich bringen. Dazu kommt, daß im harten Kampfe ums Dasein von Frauen und Mädchen diese starken körperlichen und geistigen Strapazen meist ohne Rücksicht auf das allgemeine Wohlbefinden, z. B. auf bestehende Menstruation ausgeführt werden müssen, so daß sich hier für den an und für sich empfindlicheren und weniger widerstandsfähigen weiblichen Organismus eine ganze Reihe von Schädlichkeiten häuft.

Einen weiteren wichtigen Punkt in der Anamnese bildet das Bestehen chronischer Blutungen, welche besonders aus chronischen Magengeschwüren stammen können und sich daher vornehmlich dann

finden, wenn noch anderweitige auf Ulcus ventriculi deutende Beschwerden vorhanden sind. Ferner sind es chronische uterine Blutungen, die hier in Frage kommen, und von Ewald wurde neuerdings auf das Bestehen chronischer hämorrhoidaler Blutungen als Ursache für die Entwicklung einer perniciösen Anämie hingewiesen.

Endlich sind Nachforschungen über etwaige Giftwirkungen von großer Wichtigkeit, wobei es sich sowohl um solche Gifte handelt, welche durch die Atmung, wie auch durch die Verdauungsorgane aufgenommen werden können. Es kann sich hier z. B. um chronische Kohlenoxydeinatmungen handeln, wie ich selbst bei einer Plätterin beobachtete, bei welcher chronische Einatmungen geringer Kohlenoxydmengen mit aller Wahrscheinlichkeit als Grundursache des Leidens anzusehen waren. Ferner ist besonders an chronische Vergiftungen mit Blei, Arsen, vielleicht auch Morphin und anderen selteneren Stoffen zu denken.

Symptome.

Das auffälligste Symptom dieser Krankheit besteht in der starken **Blässe** der Patienten, welche sich an der ganzen Haut, besonders aber auch an den Schleimhäuten in deutlichster Weise ausprägt. Speziell fällt das vollständige Erblassen der Lippen in die Augen und bildet einen Gegensatz zu den Erscheinungen bei schwer anämischen Tuberkulösen, bei denen bekanntlich zumeist das Lippenrot auffällig mit der sonstigen Blässe kontrastiert. Dieser Unterschied beruht darauf, daß bei den Tuberkulösen zwar ebenfalls eine hochgradige Blutarmut besteht, die aber vorzugsweise auf einer Verringerung der Gesamtblutmenge beruht, während der einzelne Blutstropfen eine völlig normale Färbekraft aufweisen kann, so daß das unter der transparenten Lippenschleimhaut zirkulierende Blut auffällig rot durchschimmert, während bei unseren Anämischen der einzelne Blutstropfen in höchstem Maße an Blutrot verarmt ist. Häufig spielt die Blässe unserer Kranken ins Graue oder Gelbliche und bedingt eine allgemeine fahle Färbung der Haut.

Der Gesichtsausdruck der Kranken ist schwer leidend, das Fettpolster und die Muskeln sind in mäßigem Grade abgemagert, aber nur sehr selten in derartig starkem Maße, wie man es bei Anwesenheit maligner Tumoren findet. Die Muskeln selbst sind ungemein welk, schlaff und kraftlos, alle Bewegungen werden in einer Weise ausgeführt, daß man die starke Anstrengung spürt, die sie dem Kranken kosten. Die Haut ist im übrigen meist trocken und schuppt leicht.

In vorgeschrittenen Fällen finden sich Blutungen, zumeist in Form kleiner Petechien, besonders an den Streckseiten der Extremitäten

und manchmal in großer Massenhaftigkeit und Ausdehnung. Diese Hautblutungen, welche stets einen hohen Grad vorgeschrittener Kachexie andeuten, pflegen mit Blutungen anderer Organe gleichzeitig vorzukommen, und zwar sind es besonders Blutungen in der Retina, die häufig schon in früheren Stadien zu beobachten sind, ferner Blutungen der Schleimhaut des Mundes, der Nase und der oberen Luftwege. Außerdem finden sich bei vorgeschrittenen Krankheitsfällen Ödeme an den Beinen, am Rücken, gegen Ende des Lebens auch in den serösen Höhlen der Brust und des Bauches.

Diese hämorrhagische Diathese ist hier wie bei anderen Kachexien, z. B. Schrumpfniere, Lebercirrhose, Leukämie und Pseudoleukämie ein toxhämisches Zeichen, welches auf die Anwesenheit deletärer Stoffe in der Blutzirkulation hindeutet. Sie unterscheidet daher diese perniciösen Anämien von der großen Mehrzahl der symptomatischen Anämien leichteren Grades und bildet somit einen sicheren Anhaltepunkt für die Beurteilung der Schwere der Erkrankung.

Am **Zirkulationsapparat** fällt eine sehr geringe Entwicklung der Hautgefäße auf. Die Hautvenen erscheinen bei längerem Bestehen der Krankheit schlaff und von geringem Volumen.

Das Herz zeigt, nach meiner Erfahrung, meist normale Perkussionsgrenzen oder eine mäßige Verbreiterung der Grenzen sowohl nach rechts als nach links. Nach Kraus sind stärkere Verbreiterungen der Herzdämpfung bei der Mehrzahl der Fälle vorhanden und zumal im Röntgenbilde deutlich hervortretend. Die Herztöne sind auffälligerweise in manchen schon weit vorgeschrittenen Fällen ganz oder fast ganz rein, während sich in anderen Fällen systolische Geräusche an allen Ostien und in ganz vereinzelten Fällen diastolische Geräusche bemerkbar machen, die, wie die Obduktion zeigt, nicht auf organischen Klappenveränderungen beruhen. In einzelnen wenigen Fällen findet man auch das sonst vorzugsweise bei Chlorose vorkommende Venengeräusch. Der Puls ist beschleunigt, meist klein, leicht unterdrückbar, häufig auffällig dikrot.

Der **Respirationsapparat** zeigt meist eine Beschleunigung der Atmung, welche ebenso wie die Pulsbeschleunigung durch die Verminderung der Sauerstoffträger im Blute zu erklären ist und in vorgeschrittenen Stadien manchmal zu einer qualvollen Dyspnoe führt. Blutungen in den oberen Luftwegen wurden bereits erwähnt.

Am **Verdauungsapparate** finden sich folgende wichtige Veränderungen. In den meisten Fällen von perniciöser Anämie besteht eine auffällige Appetitlosigkeit, welche sich geradezu bis zum Widerwillen gegen Speisen jedweder Art steigern kann.

Im Munde tritt öfters Entzündung der Schleimhaut auf, welcher neuerdings von Hunter (Lit. 4 u. 5) eine besondere ätiologische Bedeutung beigelegt wird, jedoch ist es sehr fraglich, ob diese Stomatitiden wirklich als primäre Ursachen der Anämie anzusehen sind, oder ob sie sich nicht sekundär infolge der hochgradigen Anämie entwickelt haben. So viel ist jedenfalls sicher, daß im Verlaufe der Anämie Blutungen aus dem Zahnfleisch auftreten, die durch Infektion mit den Fäulniserregern der Mundhöhle zu Ulcerationen mit fast skorbutartigen Veränderungen führen können, wobei in den meisten Fällen die mangelhafte Durchblutung hämorrhagisch infiltrierten Zahnfleisches als prädisponierend für die Entwicklung der Ulceration anzusehen ist.

Im Magen findet sich in der Mehrzahl der Fälle keine freie Salzsäure. Auch die motorische Kraft ist häufig herabgesetzt. Erbrechen tritt bei einigen Fällen auf, und bei vorgeschrittenen Fällen können sich blutige Schleimmassen in dem Erbrochenen finden, welche manchmal den Verdacht auf Carcinoma ventriculi erwecken können, tatsächlich aber Folgeerscheinungen der hämorrhagischen Diathese sind.

Von seiten des Darmes bestehen Funktionsstörungen, die sich in der Mehrzahl der Fälle durch auffällige Verstopfung, meist verbunden mit Koprostase äußern, während in anderen Fällen mehr Durchfälle auftreten, welche mit Perioden von Verstopfung abwechseln. Sehr häufig findet man auffällige Schlaffheit der Bauchdecken mit Meteorismus, Druckempfindlichkeit an verschiedenen Stellen des Abdomens.

Diese Veränderungen in der Darmtätigkeit spielen, wie wir weiterhin sehen werden, eine besonders wichtige Rolle in der Ätiologie vieler Fälle von perniciöser Anämie und bedürfen daher einer eingehenden Berücksichtigung. Auch sonstige Darmveränderungen, wie z. B. Strikturenbildung und Darmblutungen, müssen berücksichtigt werden.

Am Nervensystem finden sich überaus zahlreiche Krankheitserscheinungen, und zwar fallen bei manchen dieser Kranken Veränderungen der Psyche auf, indem die Kranken eine eigentümliche geistige Schlaffheit, Teilnahmlosigkeit und Apathie zeigen, die sich in einigen Fällen bis zur völligen Melancholie steigern kann, während bei anderen Kranken wiederum Erregungszustände mit Delirien auftreten, die sich bis zu wahren Tobsuchtsanfällen steigern können. Diese psychischen Depressions- und Exzitationszustände spielen für die Praxis eine besonders wichtige Rolle, weil sie in vielen Fällen die an sich so schwierige Ernährung der Patienten in unangenehmster Weise erschweren. Sie sind im übrigen durchaus transitorischen Charakters und schwinden in den günstig verlaufenden Fällen bei der Besserung des allgemeinen körperlichen Zustandes.

Außer diesen psychischen Alterationen kommen Veränderungen im

Nervensystem in allerverschiedensten Formen zur Beobachtung. Ganz gewöhnlich sind Störungen der Sensibilität, die sich in Anästhesien oder Parästhesien der Gliedmaßen äußern, während Schmerzempfindungen verhältnismäßig selten sind. Ferner findet man in manchen Fällen Aufhebung der Patellarreflexe und schwankende Körperhaltung bei geschlossenen Augen, doch ist dieses letztere Symptom bei der allgemeinen Muskelschwäche meist nicht eindeutig.

Sehr häufig kommen schwere organische Veränderungen am Zentralnervensystem vor, auf welche zuerst von Lichtheim und Minnich die Aufmerksamkeit gelenkt wurde. Diese Veränderungen bestehen in Blutungen und Degenerationsherden, welche sich hauptsächlich im Rückenmarke und hier wiederum am Halsmarke finden, während zerebrale Herde sehr viel seltener sind. Diese Herde treten im Anschlusse an die Verbreitung der Blutgefäße im Rückenmarke auf und finden sich nach den Untersuchungen der beiden genannten Autoren, sowie von Nonne, Taylor, Rothmann, Bödeker und Juliusberger, Jacob und Moxter, v. Voß, Brasch, Marburg u. a. hauptsächlich in den Stranggebieten des Rückenmarkes, zuweilen besonders zahlreich in den Hintersträngen, häufig symmetrisch in den Seitensträngen, während die graue Substanz zumeist sehr viel weniger betroffen ist, so daß die Ansicht, welche zeitweise auftauchte, daß die Degenerationsherde in den Stranggebieten sekundäre, von Läsion der grauen Substanz herrührende, auf- oder absteigende Degenerationsherde seien, sicher nicht haltbar ist.

Lenoble nimmt als Ursache dieser Rückenmarkshämorrhagien kapilläre Thrombosen mit Stase und Ruptur der vorher schon alterierten Gefäßwände an. Interessant sind die Beobachtungen von Bödeker und Juliusberger, welche in zwei Fällen eher das Auftreten der Rückenmarkssymptome als der schweren Blutveränderungen konstatierten und daraus den Schluß ziehen, daß beide Prozesse nur koordiniert durch dieselbe Schädlichkeit hervorgerufen werden, eine Ansicht, welche auch von den meisten anderen Autoren auf diesem Gebiete heute geteilt wird.

Hiernach hätte man sich vorzustellen, daß Giftstoffe, welche im Blute zirkulieren, in gleicher Weise schädigend auf die roten Blutkörperchen wie auf die nervösen Zentralorgane einwirken, eine Ansicht, welche sehr viel Wahrscheinlichkeit für sich hat, denn auch schon bei leichteren Erkrankungen des Blutes läßt sich, wie ich seit längerer Zeit hervorgehoben habe, in vielen Fällen eine auffällige Koinzidenz mit Erkrankungen des Nervensystems leichteren Grades konstatieren, so daß sich ganz allgemein der Satz vertreten läßt, daß Schädlichkeiten für das Blutsystem und Nerven-

system in vielen Fällen identisch sind und gleichzeitig ihre Wirkung äußern können. Es wäre aber auf der anderen Seite wohl zu weit gegangen, wenn man von dieser Erfahrung ausgehend alle Nervenerscheinungen bei perniciöser Anämie auf Giftwirkungen zurückführen wollte, denn unzweifelhaft führt schon die Verringerung der Blutzufuhr an sich zu Alterationen des Nervensystems, wie man bei gewissen Störungen der Blutzufuhr nach dem Gehirn beobachten kann, wobei Sensibilitätsstörungen, zumal des Tastsinnes, Aufhebung der Reflexe und schließlich sogar grobe anatomische Veränderungen hervorgerufen werden können, ohne daß hierbei von Giftwirkung die Rede wäre.

In einer ausführlichen Arbeit von Lapinski sind diese Verhältnisse neuerdings eingehend beschrieben, und von Scagliosi wurde nachgewiesen, daß nach einem akuten Blutverluste, wo von Toxinwirkung keine Rede sein konnte, im Gehirn bei Anwendung der Nießelschen Färbung ein deutlicher Zerfall und Schwund der Nießelschen Körperchen in den Pyramidenzellen der Rinde sich fanden und auch im Kleinhirn analoge Veränderungen in den Purkinjéschen Zellen sowie in den Vorderhornzellen des Rückenmarkes auftraten.

Man wird also bei der Analysierung der Symptome des Nervensystems unterscheiden müssen zwischen den dauernden, auf organischer Läsion beruhenden Ausfallerscheinungen und den vorübergehenden, welche zum Teil wohl ebenfalls durch Giftstoffe, zum Teil aber auch wohl durch mangelhafte Versorgung der nervösen Zentralapparate mit Sauerstoff zu erklären sind. Veränderungen an den peripherischen Nerven kommen anscheinend gar nicht oder nur selten zur Beobachtung.

Versuche bei Tieren, durch künstlich erzeugte Anämie organische Erkrankungen des Rückenmarkes hervorzurufen, wie dies von Voß durch wiederholte Anwendung von verschiedenen Blutgiften, besonders Pyrodin versuchte, führten zu keinem positiven Resultat, obwohl es gelang, die künstlich anämisch gemachten Tiere längere Zeit am Leben zu erhalten. Doch sind aus diesen negativen Versuchen am Tiere naturgemäß keinerlei bindende Schlüsse für die Verhältnisse bei der perniciösen Anämie des Menschen zu ziehen.

Der Stoffwechsel der perniciös Anämischen beansprucht in Rücksicht auf die ganze Deutung des Krankheitsbildes ein besonderes Interesse. Von jeher fiel bei der Betrachtung dieser Kranken auf, daß zwar eine unzweifelhafte allgemeine Kachexie bestand, aber doch keine so starke Abmagerung wie bei der Karcinom-Kachexie, daß vielmehr das Fettpolster und auch die Muskulatur selbst in weit vorgeschrittenen Fällen ein verhältnismäßig gut erhaltenes Volumen zeigen können. Diese Beobachtungen deuteten darauf hin, daß ein besonders gesteigerter Gewebsverlust bei diesen Kranken nicht vorhanden sei, und in exakten Stoffwechseluntersuchungen wurde zuerst durch von Noorden in sicherer Weise gezeigt, daß die Fähigkeit dieser Kranken, leicht verdauliche Eiweißstoffe und Fett zu assimilieren, keineswegs gestört ist. Im

Gegenteil fand von Noorden bei einem derartigen Falle keinen erhöhten Eiweißzerfall, sondern sogar leicht zu erzielenden Eiweißansatz.

Diese Beobachtungen sind neuerdings von verschiedenen Autoren bestätigt worden, und es fanden von Stejskall und Erben einen mäßig gesteigerten Eiweißzerfall, von Morazewski und Strauß völlig normale Ausnutzung der gereichten Nahrung. Bei allen diesen Stoffwechseluntersuchungen ist indes zu berücksichtigen, daß aus technischen Gründen den Kranken nur die leichtest verdaulichen Nahrungsmittel, wie Milch, Zucker, Butter, Weißbrot, Schabefleisch gereicht wurden, so daß man nur so viel mit Sicherheit sagen kann, daß die perniciös Anämischen imstande sind, die leichtest verdaulichen Nahrungsmittel in normaler Weise auszunutzen, während aus naheliegenden Gründen derartige Versuche mit schwer verdaulicher, grober gemischter Kost nicht gemacht sind, so daß man nicht so weit gehen darf, aus der Assimilationsfähigkeit dieser Patienten für leicht resorbierbare Stoffe eine allgemeine Intaktheit ihrer Assimilation zu schließen.

Neuere Stoffwechseluntersuchungen, welche Rosenquist bei schwerer Bothriocephalusanämie ausführte, ergaben, daß bei längerer Beobachtungszeit deutliche periodische Unterschiede im N-Stoffwechsel auftreten, und daß auf Zeiten des gesteigerten Eiweißzerfalls infolge der Produktion von Giftstoffen durch den Wurm andere Perioden folgen, in denen trotz der Anwesenheit des Wurmes die N-Zersetzung zurückgeht und sogar eine N-Retention eintreten kann.

Mit Recht schließt Rosenquist, daß bei anderen perniciösen Anämien ein gleiches Verhalten anzunehmen ist, was ja auch aus den Untersuchungsergebnissen der oben zitierten Autoren hervorgeht.

Tatsächlich bestehen, wie die Erfahrungen bei den in Heilung übergehenden Fällen ergaben, auf der Höhe der Erkrankung durchweg erhebliche Gewichtsverluste, und mit der fortschreitenden Besserung des Blutbefundes geht eine Zunahme des Körpergewichtes durchweg parallel, wie die am Schlusse beigefügten Krankengeschichten zeigen.

Diese Erscheinung erklärt sich zum Teil aus der für gewöhnliche grobe Kost unzweifelhaft verringerten Resorptionsfähigkeit des Darmes, zum Teil aus der hochgradigen Appetitlosigkeit, die zu vollständiger Inanition führen kann, und schließlich ebenfalls aus der zeitweise eintretenden Steigerung des Stoffzerfalls.

Auch über den Sauerstoffverbrauch dieser Kranken liegen Untersuchungen vor, welche ergeben haben, daß derselbe sich in vollständig normalen Grenzen abspielt, so daß man annehmen muß, daß das Blut dieser Kranken trotz der außerordentlich großen Verminde-

rung des Hämoglobins vollständig imstande ist, das Sauerstoffbedürfnis des Kranken zu decken.

Von besonderer Wichtigkeit ist das Auftreten von pathologischen Produkten des Eiweißstoffwechsels, welche man nach allen bisherigen Beobachtungen in engen Zusammenhang mit der Entstehung dieser schweren Anämien bringen muß. So findet man im Urin dieser Kranken der Mehrzahl nach auffällige Mengen von Indikan, welches, an und für sich verhältnismäßig indifferent, einen sicheren Maßstab für die Bildung von Produkten der Eiweißfäulnis abgibt, so daß wir aus der größeren oder geringeren Menge dieses Farbstoffes einen deutlichen Hinweis auf vermehrte Eiweißfäulnis im Darme besitzen, und von fast sämtlichen Autoren auf diesem Gebiete wird das auffällig häufige und starke Auftreten von Indikan bei diesen Kranken betont. Auch kann ich nach eigenen Erfahrungen hinzufügen, daß die Indikanausscheidungen schwinden, sobald die Krankheit in Besserung übergeht.

Wirkliche Giftkörper sind von Hunter im Urin nachgewiesen worden in Form von Putrescin und Cadaverin (Pentamethylendiamin). Der Versuch, die Giftigkeit des Urins solcher Patienten nach der Methode von Bouchard zu prüfen, ist bisher nicht eindeutig ausgefallen (Strauß). Offenbar besitzen wir noch kein sicheres Reagens im Tierexperimente, um diese Giftstoffe des Urins mit Sicherheit nachzuweisen.

Von Bedeutung ist ferner das Auftreten von Hydrobilirubin im Urin, welches unter den gegebenen Verhältnissen auf einen vermehrten Untergang von roten Blutkörperchen bezogen werden kann. Tatsächlich läßt sich eine vermehrte Ausscheidung desselben im Urin in vielen Fällen nachweisen, doch kann man einen wirklichen Parallelismus zwischen diesen Ausscheidungen und dem Verhalten der Blutmischung aus mancherlei Ursachen nicht konstruieren.

Albuminurie besteht in einzelnen Fällen, doch ist dieses Symptom eins der selteneren und von keiner besonderen Bedeutung.

Die Nierenfunktion wurde von Strauß mittels der Gefrierpunktsmethode untersucht und ein annähernd normaler Wert ($s = 1{,}44$) gefunden.

Harnsäure wurde von Quincke vermehrt im Urin nachgewiesen, doch ist dieser Befund nicht konstant.

Leucin und Tyrosin wurden in vorgeschrittenen Fällen von Laache und von Noorden nachgewiesen, sind aber ebenfalls keine steten Folgen der Erkrankung, ebensowenig wie die Befunde von Aceton und Diacetessigsäure (von Noorden), die sich hier, wie bei anderen schweren Kachexien gelegentlich finden.

Ehrlich-Lazarus und Schaumann geben an, daß Diazoreak-

tion niemals bei der perniciösen Anämie vorkommt, ebensowenig ist bisher das Auftreten von Zucker im Urin beobachtet worden.

Die Körperwärme der perniciös Anämischen ist in vielen Fällen wie schon Biermer beobachtete, zeitweise gesteigert, und nach eigenen Erfahrungen kann ich hinzufügen, daß nur sehr wenig Fälle von perniciöser Anämie ohne jegliche Temperatursteigerung verlaufen. Ein besonderer Typus des Fiebers ist bei diesen Kranken nicht zu erkennen, vielmehr handelt es sich um eine Febris irregularis, welche zumeist keine hohen Grade erreicht, selten über 39° steigt, manchmal in schweren Fällen den ganzen Krankheitsverlauf begleitet, manchmal wiederum vorübergehend auftritt. In mehreren Fällen bekam ich Patienten mit febriler Störung zur Beobachtung und hatte den Eindruck, als ob nach dem allmählichen Herabgehen der Temperatur ein Umschlag zur Besserung erfolgte, sobald das Fieber geschwunden war. In einigen Fällen hatten wir den Eindruck, als ob das Fieber durch kleine Chinindosen günstig beeinflußt wurde, und im Gegensatz hierzu ließ sich in einem Falle eine ganz offenbare Steigerung der Fieberbewegung infolge von Arsengebrauch beobachten.

Die Entstehung dieses anämischen Fiebers wurde anfänglich von Silbermann auf eine Ferment-Intoxikation zurückgeführt, bei welcher das Ferment aus den übermäßig zugrunde gegangenen Blutkörperchen entstehen sollte. Neuerdings führt Hunter das Fieber auf bakterielle Infektion des Magendarmkanales zurück. Doch läßt sich diese Annahme für die Mehrzahl der Fälle sicher wohl nicht aufrecht erhalten. Nach Rosenquist hängt die Temperatursteigerung mit der Steigerung des Eiweißzerfalles zusammen. Eine wirklich befriedigende Erklärung dieses anämischen Fiebers läßt sich einstweilen nicht geben.

Das Verhalten des Blutes.

Das Blut als Ganzes zeigt, wie schon anfangs erwähnt, von allen Organen die schwersten Veränderungen. Die Farbe des Blutes ist auffällig blaß, der einzelne Tropfen erscheint in hohem Maße wässerig, so daß bei dem Auffangen desselben auf einem Objektträger makroskopisch betrachtet zumeist nur in der Mitte ein wirklich roter Farbenton zu bemerken ist, während die Peripherie des Tropfens vollkommen wasserklar erscheint.

Diese schon makroskopisch wahrnehmbare Verwässerung des Blutes prägt sich in exakter Weise an dem Verhalten des spezifischen Gewichtes aus, welches bei schweren Fällen bis unter 1030 sinkt und ebenso an dem Verhalten der Trockenrückstände, welche bis unter 10% heruntergehen können, so daß das Blut mehr als 90% Wasser

enthält, gegenüber 78 % in der Norm. Berücksichtigt man, daß das Blutserum eines Gesunden ein spezifisches Gewicht von 1030 und einen Trockenrückstand von 10 % aufweist, so ergibt sich, daß die Gesamtkonzentration des perniciös anämischen Blutes in schweren Fällen bis unter die des normalen Blutserum heruntergehen kann.

Der Eiweißgehalt des Blutes ist dementsprechend stark vermindert und kann bis etwa auf ein Drittel des Normalen (cf. Beispiele weiter unten) zurückgehen, man findet bei N-Bestimmungen Werte bis 1,03 % herunter.

Die Gerinnungsfähigkeit des Blutes ist stark herabgesetzt, und es ist dies ein Punkt, welcher von chirurgischer Seite, wenn es sich darum handelt, an derartigen Kranken irgend einen operativen Eingriff vorzunehmen, wohl gewürdigt werden muß, da die Blutstillung bei diesen Patienten auf große Schwierigkeiten stößt. Schon ein kleiner Stich in die äußere Haut zur Entnahme der kleinen, zur Untersuchung nötigen Blutmengen zeigt in der Regel ein auffällig starkes Hervorquellen des dünnen wässerigen Blutes, und bei der Punktion einer Vene mit einer gewöhnlichen engen metallischen Hohlnadel spritzt das Blut fast wie aus einer Arterie hervor infolge der außerordentlich verminderten inneren Reibung, die durch die enorme Wasserzunahme bedingt ist.

Die Gesamtmenge dürfte bei diesen Kranken meist vermindert sein, denn die peripherischen Gefäße sind stets in ihrem Volumen stark reduziert, die äußere Haut ist zumeist kühl, und es scheint daher nicht nur ein wasserreicheres, sondern auch im ganzen verringertes Quantum Blut durch die Gefäße zu strömen.

Rote Blutkörperchen. Die Zahl der roten Blutkörperchen ist nach den übereinstimmenden Befunden aller Autoren bei diesen schweren anämischen Zuständen in hohem Grade verringert. Wenn der geschilderte Symptomenkomplex deutlich ausgeprägt ist, findet sich stets im Blute eine Verminderung der Zahl der roten Blutkörperchen auf etwa den fünften Teil des Normalen, d. h. die Zahlen halten sich in der Höhe von durchschnittlich einer Million im Kubikmillimeter, sie können aber beträchtlich weiter auf den zehnten Teil des Normalen, ja sogar noch weiter unter diesen Wert heruntersinken, und die niedrigste in der Literatur deponierte Zahl dürfte wohl die von Quincke bei einem Falle gefundene sein, welche 143000 rote Blutkörperchen im Kubikmillimeter betrug.

Die Zählungen der roten Blutkörperchen haben gerade bei diesen schweren Anämien eine hohe Bedeutung, denn hier spricht sich der Grad der Blutarmut weniger in einer Herabsetzung des Hb-Gehaltes, auch nicht wie bei hydrämisch-kachektischen Zuständen in Verwässerung des Plasma aus, sondern hier handelt es sich ganz vorzugsweise

um eine numerische und — wie wir gleich sehen werden — morphologische Veränderung der roten Blutkörperchen, welche dem Blutbefunde das charakteristische Gepräge verleiht.

Es können daher bei diesen Krankheitszuständen die Zählresultate der roten Blutkörperchen einen wertvollen Maßstab für die Beurteilung der Schwere des Falles, ganz besonders auch für die Besserung und Verschlechterung des Allgemeinzustandes liefern, vorausgesetzt natürlich, daß nicht komplizierende Symptome, wie Diarrhöen usw., die Konzentration des Blutes nach dieser oder jener Richtung hin beeinflussen.

Eine Schwierigkeit bei diesen Zählungen liegt darin, daß sich häufig so starke Destruktionen der roten Zellen zeigen, daß man bei der Betrachtung der in der Zählkammer enthaltenen Zellen kaum entscheiden kann, ob diese oder jene Form noch als vollwertige Zelle anzusehen ist.

Die morphologischen Veränderungen der roten Blutkörperchen sind auf der Höhe der Erkrankung stets sehr intensiv ausgeprägt. Schon im frischen Blutströpfchen sieht man eine auffällige Differenz in der Größe der einzelnen Blutscheiben, die zum Teil fast den doppelten Durchmesser eines normalen Erythrocyten, andererseits ungemein kleine Dimensionen aufweisen können. Genaue Messungen besonders von Laache und Schaumann haben ergeben, daß die Durchmesser der roten Blutkörperchen zwischen 13 und 4 μ schwanken, es gibt aber nicht selten auch noch größere und andererseits wieder völlig zwerghafte Körperchen.

Die großen Formen — Makrocyten — zeigen zumeist einen verhältnismäßig blassen Leib; die Delle und damit die physiologische Bisquitform ist an diesen Körperchen wenig ausgeprägt. Die Mikrocyten zeigen diese normale Konfiguration dagegen sehr deutlich (Taf. I).

Von Lazarus wird ein besonderes Gewicht auf die Vermehrung der Makrocyten gelegt, die er in enge Beziehung zu den Megaloblasten des Knochenmarkes bringt. Lazarus beobachtete bei allen seinen Fällen auf der Höhe der Erkrankung diese Vermehrung der Makrocyten, die bis zu 70 % der gesamten Erythrocyten betrugen und bei eintretender Besserung den normalen Formen Platz machten. Lazarus beruft sich hierbei auf Beobachtungen von Schaumann, welcher bei Bothriocephalus-Anämie ebenfalls häufig eine Makrocytose beobachtete, doch betont Schaumann demgegenüber neuerdings ausdrücklich, daß bei einer Anzahl seiner Fälle im Gegensatz hierzu die kleinen Formen prävalierten, so daß keinesfalls das Blut bei der schweren Bothriocephalus-Anämie immer ein megalocytisches ist.

Bei eigenen, sehr zahlreichen Untersuchungen auf diesem Gebiete habe ich in der Mehrzahl der Fälle dieses Prävalieren der Makrocyten

Tafel V.

Fig. 1.

Frisches Blutpräparat von perniciöser Anämie.

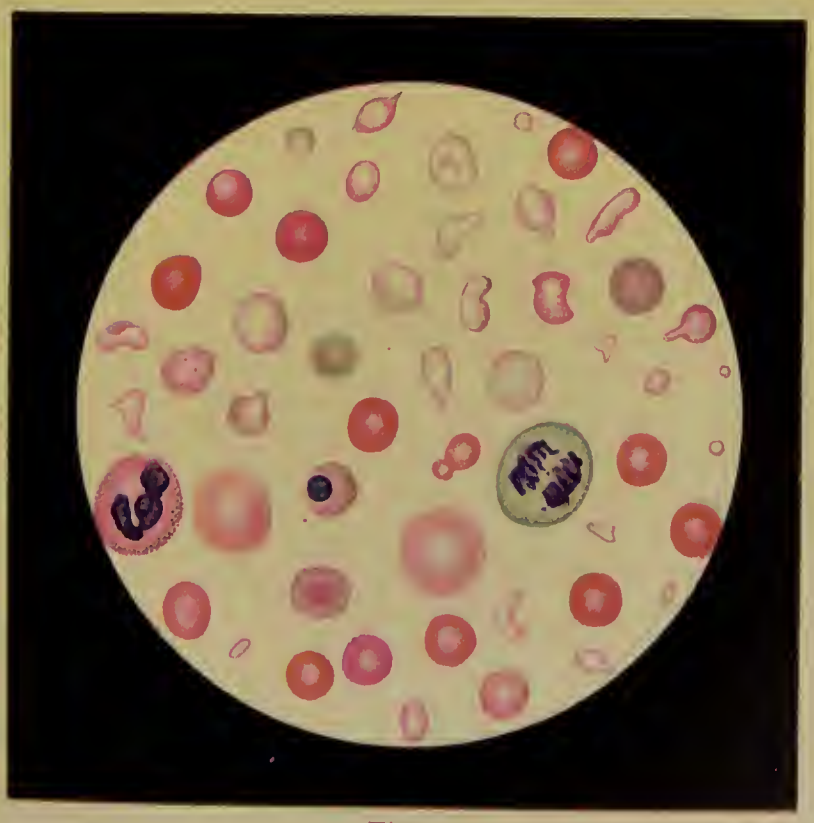


Fig. 2.

Blut bei perniciöser Anämie.
Makrocyten, Mikrocyten, Poikilocyten, körnig degenerierte Zellen,
Normoblast in der Mitte, Megaloblast mit Kernteilung.

W. O. Haase, ad. nat. del. Verlag von Georg Thieme, Leipzig. Lith. Anst. v. Johannes Arndt, Jena.

nicht so ausgesprochen finden können, sondern das Hervorstechendste dieses Blutbildes ist, entsprechend dem Wesen der ganzen Krankheit, der exquisit degenerative Charakter der morphologischen Veränderungen.

Als solche Degenerationserscheinungen müssen die Poikilocyten angesehen werden, welche bei einfachen sekundären Anämien nur sehr selten in derartiger Menge und Formverschiedenheit vorkommen wie bei diesen Kranken. Man findet hier die merkwürdigsten verzogenen und mißgestalteten Formen der Blutzellen, Birnformen, Hantelformen, Spindel- und langgestreckte Formen, bis herab zu ganz kleinen Partikelchen, welche man als Krüppelformen bezeichnet. Diese kleinsten Formen können im frischen Präparate geringfügige Eigenbewegung zeigen, welche zeitweise zu dem Irrtum geführt hat, daß es sich hierbei um lebende Mikroorganismen handele, welche die Erreger der Krankheit seien. Es handelt sich indessen, wie gesagt, bei diesen kleinen Zellpartikelchen lediglich um Kontraktilitätserscheinungen des Zellplasma.

Als weiteres degeneratives Zeichen ist in diesen Fällen die Polychromatophilie anzusehen, die sich am ausgesprochensten auf der Höhe der Erkrankung findet, und unter diesen Umständen also, entsprechend der Deutung von Ehrlich nicht als Ausdruck der Jugendlichkeit der Zelle, sondern der Degeneration angesehen werden muß. Diese Deutung wird um so sicherer sein, je weniger regenerative jugendliche Typen (Normoblasten) im Blute vorhanden sind.

Noch sicherer zeigt das Auftreten der körnigen Degeneration die direkte Einwirkung deletärer Stoffe auf die Erythrocyten, und man kann, wie Hamel bei einem Patienten unseres Krankenhauses zeigte, einen genauen Parallelismus in der Zahl der körnig degenerierten Zellen und dem Verlaufe der Krankheit nachweisen. Während auf der Höhe der Erkrankung in jedem Gesichtsfelde des Präparates mehrere derartige Zellen vorhanden waren, also ein enormer Prozentsatz der Erythrocyten erkrankt war, schwanden sie von Tag zu Tag bei zunehmender Besserung, so daß wir ganz offenbar in diesen so leicht zu konstatierenden Veränderungen einen vielleicht sichereren Anhaltepunkt für die Beurteilung der Schwere der Erkrankung haben, wie in den immerhin etwas schwierigen Zählungem.

Es sei hier noch einmal (cf. S. 121) darauf hingewiesen, daß diese körnig degenerierten Erythrocyten sich nicht im Knochenmarke dieser Kranken finden, daß sie mithin für eine direkte Giftwirkung in der Zirkulation sprechen. Daß sie gelegentlich bei derartigen Anämischen fehlen können, erklärt sich einerseits aus der verschiedenen Ätiologie der Anämien, da es sich nicht bei allen Formen um aktive Gift-

wirkungen handelt, andererseits aus dem Umstande, daß zeitweise bei den toxogenen Formen Intermissionen in der Giftwirkung vorkommen.

Nicht selten findet man gerade bei schweren perniciösen Anämien neben diesen körnigen Degenerationen auch Produkte der Karyolyse in Erythroblasten, die indes nach den auf Taf. I gegebenen Abbildungen sehr wohl voneinander zu unterscheiden sind.

Als regenerative Formen sind die kernhaltigen roten Zellen anzusehen, welche zumeist in mittlerer Größe mit kleinem intensiv gefärbtem Kerne auftreten, der, wie eben erwähnt, nicht selten Zeichen der Auflösung und des Zerfalles darbietet.

Ferner wurden zuerst von Askanazy, Troje und Luzet, später wohl von allen, die derartiges Blut untersucht haben, Mitosen der Erythroblasten gefunden.

Die Mehrzahl der Erythroblasten zeigt polychromatophile Färbung des Zellleibes und zwar am ausgesprochensten die mitotischen Formen.

Bemerkenswert sind solche perniciösen Anämien, bei welchen kernhaltige rote Zellen in großer Massenhaftigkeit vorkommen, denn diese Erscheinung deutet auf eine besonders lebhafte Neubildung im Knochenmarke hin, ist mithin also als ein günstiges Zeichen aufzufassen. Besonders bei jugendlichen Individuen pflegt man diese Erscheinung anzutreffen.

Ebenso müssen diejenigen Fälle besonders betrachtet werden, bei welchen kernhaltige rote Zellen gar nicht oder nur sehr spärlich bei längerer Beobachtung gefunden werden. Denn hier muß im Gegensatz zu dem eben geschilderten Vorgange angenommen werden, daß die Regeneration der Zellen im Marke nur eine langsame ist, so daß es zur vorzeitigen Einschwemmung unfertiger, d. h. kernhaltiger Zellen in die Blutbahn nicht kommt. Auf die Bedeutung dieses Ereignisses für die Beurteilung des Krankheitsverlaufes werden wir weiterhin zurückkommen.

Große kernhaltige Formen (Megaloblasten) sind bekanntlich von Ehrlich zuerst im Blute dieser Kranken nachgewiesen worden, und werden von diesem Autor, sowie von seinen Schülern, für das entscheidende Merkmal des perniciös anämischen Blutes angesehen. Diese Ansicht basiert auf der Anschauung, daß das Knochenmark bei diesen Krankheiten vorzugsweise den megaloblastischen Regenerationstypus zeige, der dem normalen Knochenmarke des Erwachsenen völlig fremd sei und lediglich im embryonalen Leben vorkomme, so daß nach Ehrlich die Blutbildung bei der perniciösen Anämie einen Rückschlag ins Embryonale erfährt. In dem Werke von Ehrlich und Lazarus ist die ganze Lehre von der perniciösen Anämie auf diese histologische Anschauung zugespitzt.

So häufig und eindringlich auch diese Theorie von Ehrlich und

seinen Schülern proklamiert worden ist, so hat sich doch die Mehrzahl der Kliniker, welche oft Gelegenheit hatten, diese Krankheit in praxi zu beobachten, nicht zu derselben bekennen können, und zwar schon aus der einfachen Erfahrung heraus, daß es verhältnismäßig zahlreiche Fälle von perniciöser Anämie gibt, bei welchen Megaloblasten bis zum Tode gar nicht oder nur hin und wieder äußerst spärlich beobachtet werden, und daß auf der anderen Seite diese Gebilde gelegentlich auch bei Anämien vorkommen, welche einen vollkommen gutartigen Charakter haben. So habe ich selbst vor kurzem bei einem Falle von Saturnismus Megaloblasten gefunden, ja selbst bei Chlorose hat man sie schon beobachtet, obwohl hier von einer malignen Degeneration des Blutes keine Rede sein kann, und die meisten Kliniker, wie Ewald, Jacob, Schaumann, Askanazy, Stadelmann, Litten stehen auf dem von mir seit längerer Zeit vertretenen Standpunkte, daß die Megaloblasten lediglich ein sicheres Zeichen **für die Schwere der Anämie,** nicht aber ein charakteristisches Zeichen einer bestimmten Form, wie der perniciösen Anämie seien.

Nach meinen Befunden am normalen Knochenmarke erwachsener Menschen ist es vollends hinfällig geworden, den Typus „Megaloblast“ als eine heterologe Bildung dem Typus „Normoblast“ gegenüberzustellen, denn beide Typen sind für das menschliche Mark physiologisch und verhalten sich aller Wahrscheinlichkeit nach genetisch zueinander, wie die große basophile Vorstufe der Leukocyten zu den Myelocyten, d. h. der Megaloblast kommt als solcher physiologisch niemals zur Ausschwemmung aus dem Knochenmarke, sondern er kann vielleicht durch morphologische Umwandlungen, d. h. Verkleinerung und Karyolyse zum Erythrocyten werden oder — was das Wahrscheinlichere ist — er dient lediglich der Zellvermehrung.

Die Unterschiede, welche Ehrlich den Megaloblasten gegenüber den Normoblasten in bezug auf die Kernbildung und die Entkernung vindiziert, wonach sich der Kern in den Megaloblasten durch Karyolyse, in den Normoblasten durch Ausstoßung verliert, sind nach Askanazy, Schaumann und Pappenheim nicht zutreffend. Mit Recht hebt besonders Schaumann hervor, daß zwischen den Kernen der Normo- und Megaloblasten so viele Übergangsformen vorkommen, daß es häufig unmöglich ist, aus der Beschaffenheit des Kerns zu entscheiden, ob ein Erythroblast zu den Normo- oder Megaloblasten zu zählen ist. Daß schließlich die Entkernung durch Ausstoßung des Kerns keineswegs der gewöhnliche Modus bei den Normoblasten ist, haben wir im Kap. VII ausführlich besprochen.

Es ist mithin weder aus den klinischen Beobachtungen, noch aus dem anatomischen und physiologischen Verhalten der Megaloblasten

gerechtfertigt, diesen Zellen eine entscheidende Bedeutung für die perniciösen Anämien beizulegen. Diese Zellen stellen vielmehr einerseits in allen anämischen Zuständen die letzte Ersatzreserve des Knochenmarkes dar, welche dann in die Zirkulation entsandt wird, wenn die gewöhnliche Reserve an Jugendformen, d. h. die Makrocyten und Normoblasten zur Deckung des Sauerstoffbedarfes nicht mehr ausreichen, andererseits wird die Bildung dieser großen Zellformen anscheinend dadurch begünstigt, daß bei diesen schweren Anämien eine hochgradige Zunahme des Wassergehaltes im Blute stattfindet, infolgederen verhältnismäßig reichliche Erythroblasten bei ihrer Entwicklung eine Quellung erleiden und die Größe der Megaloblasten erreichen können. Diese Quellung tritt an den kernlosen Erythrocyten bei einfach hydrämischen Zuständen, z. B. bei Nephritis, nicht derartig auf, weil hier die roten Zellen völlig normal konstituiert sind, sie tritt sehr deutlich dagegen bei der Chlorose auf, wo die Zellen auffällig hämoglobinarm sind, und wir können daraus schließen, daß bei der perniciösen Anämie die überstürzte und daher unvollkommene Neubildung der Erythroblasten einerseits und die Wasserzunahme des Blutes andererseits zur Quellung dieser Zellen führen können, die naturgemäß je nach der Schwere des Falles und nach der Leistungsfähigkeit des Markes in ganz verschiedener Menge erscheinen können.

Der Hämoglobingehalt des Blutes ist im ganzen beträchtlich herabgesetzt, wie das bei der starken Verminderung der Zahl der Zellen nicht anders zu erwarten ist.

Strittig ist dagegen die Frage, ob die einzelnen roten Blutzellen ebenfalls hämoglobinarm sind, oder nicht. Diese Frage haben Hayem und Laache durch vergleichende Untersuchungen mittels Zählung der Zellen und Hämoglobinometer dahin beantwortet, daß ein relativer Hb-Reichtum der Zellen bestehe, da die Hb-Werte, auf die Zahl der Zellen berechnet, einen höheren Gehalt der einzelnen Zelle ergaben, als bei normalen Zahlen der Zellen und des Hb.

v. Jaksch hat bei seinen Bestimmungen des N-Gehaltes im Blute gefunden, daß bei perniciöser Anämie in den Endstadien der N-Gehalt in 100 g nassen roten Blutkörperchen (zentrifugiert mit oxalsaurem Natron) von dem Normalen (5,5 g) auf 6,48 g = 40,5 g Eiweiß erhöht ist. Er bezeichnet dieses Verhalten als „Hyperalbuminaemia rubra“, wobei die roten Blutkörperchen verhältnismäßig eiweißreicher geworden sein sollen.

Auch Lazarus legt ein besonderes Gewicht darauf, daß die einzelnen Zellen bei der perniciösen Anämie relativ hämoglobinreich sind.

Capps bezieht diese „Polychromämia“ auf eine Zunahme des Volumen der roten Zellen, nicht auf eine erhöhte Affinität des Protoplasma für Hämoglobin. Stockmann endlich zieht noch merkwürdigere Schlüsse aus der Vermehrung des Färbeindex, indem er annimmt, daß derselbe durch das aus den Hämorrhagien der perniciös Anämischen resorbierte Eisen vermehrt sei.

Alle diese Theorien sind aus dem einfachen Grunde unhaltbar, weil die Annahme selbst, auf welcher sie basiert sind, durchaus falsch ist.

Zunächst ist hervorzuheben, daß die zitierten Hb-Untersuchungen in diesen Fällen mit größter Vorsicht aufgenommen werden müssen, da die Fehlerquellen der Hämoglobinometer bei so schweren Anämien viel zu groß sind, um die Hb-Werte in eine direkte Relation zu den Zahlenwerten der Zellen bringen zu können. Die Zahlen selbst aber sind, wie ein Blick auf die Taf. V lehrt, sehr schwierig zu bestimmen, da man sich fragen muß, welche dieser Zellgebilde als wirkliche Erythrocyten zu zählen sind. Da man selbstredend all die kleinen Krüppelformen nicht mitzählen kann, diese aber doch unzweifelhaft hämoglobinhaltig sind, so entsteht naturgemäß eine Inkongruenz der Zell- und Hb-Werte, da auf die spärlichen Zellen all das Hb mitberechnet wird, welches in den kleinen Zellbröckeln enthalten ist.

Es existiert mithin neben den gezählten Erythrocyten eine nicht unbeträchtliche Quantität von gleichsam amorphem Hämoglobin, welches den Gesamthämoglobingehalt in ganz unbestimmbarer Weise erhöht, auf keinen Fall aber den intakten roten Zellen zuzurechnen ist.

Bei diesen Schwierigkeiten der Untersuchungsmethodik ist es richtiger, die Beurteilung des Hb-Gehaltes nach der Intensität der Färbung im mikroskopischen Präparat vorzunehmen, und es ergibt sich dabei, daß unzweifelhaft eine große Zahl von Erythrocyten normaler Größe gut Hb-haltig sind, daß aber daneben viele schwachgefärbte Zellen vorkommen, so daß man daran festhalten muß, daß eine auffällige Ungleichmäßigkeit des Hb-Gehaltes der Zellen eine gewöhnliche Erscheinung bei der perniciösen Anämie ist. Auch das gesteigerte Auftreten der hämoglobinarmen Poikilocyten deutet darauf hin, daß ein großer Teil der Zellen von vornherein ungenügend konstituiert gewesen sein muß.

Das Volumen der roten Zellen habe ich wiederholt bestimmt, und z. B. bei der Sedimentierung im Voluminimeter Durchschnittswerte von 8—10 % rotes Blutvolumen (gegenüber 45—50 % in der Norm) konstatiert, Werte, die ebenso wie die Hb-Werte relativ, d. h. gegenüber der Zahl der Zellen hoch erscheinen.

Hat man z. B. 10 % Blutkörperchenvolumen und dabei nur 500000 Zellen im Kubikmillimeter, ein Verhältnis, das nicht selten ist, so würde

der Hb-Gehalt auf ein Fünftel, die Zahl der Zellen aber auf ein Zehntel des Normalen reduziert sein, mithin müßte jeder Erythrocyt doppelt so hämoglobinreich sein, als normaliter, eine Annahme, welche durch die histologische Untersuchung des gefärbten Präparates sofort als irrig zu erkennen ist. Es ist vielmehr dieser Zuwachs an Gesamthämoglobin ebenso, wie soeben erwähnt, auf die Mitwirkung der Hb-Bröckel zu beziehen.

Leukocyten. Die Leukocyten sind in schweren Fällen perniciöser Anämie auf der Höhe der Erkrankung stets vermindert, falls keine Komplikationen vorhanden sind. Dies Verhalten wird von den meisten Autoren bestätigt und beansprucht ein besonderes Interesse. Es hat sich nämlich gezeigt, daß gerade bei diesen anämischen Zuständen die weißen Blutkörperchen bei regenerativen Prozessen in der Blutbildung eine besonders hervorstechende Rolle spielen, insofern eine Vermehrung der farblosen Zellen der Vermehrung der roten in der Regel voranzugehen pflegt. Ja, es kann hierbei zu plötzlich auftretenden Zuständen hochgradiger Leukocytose kommen, welche durch v. Noorden zu Beginn der Verbesserung im Blutbefunde bei einer derartigen Kranken gefunden und als „Blutkrise“ bezeichnet wurde.

In einer Reihe von Fällen habe ich beobachtet, daß mit der Abnahme der Zahl der roten Blutkörperchen auch die weißen Blutkörperchen immer spärlicher wurden, und daß sie sich in den schwersten Zuständen von Anämie bei genauer Durchmusterung frischer und gefärbter Präparate auf ein Minimum an Zahl reduziert fanden. Das Auftreten von Leukocytose, meist übrigens verbunden mit dem Auftreten reichlicher kernhaltiger roter Zellen, läßt — wenn Komplikationen durch Entzündungen usw. ausgeschlossen sind — aus dem Blutbefunde einen günstigen prognostischen Schluß ziehen.

Über die Formen der Leukocyten lauten die Angaben verschieden. Lazarus, Byrom-Bramwell, Strauß und Rohnstein fanden, daß stets eine Vermehrung der mononukleären Formen vorhanden sei, die in manchen Fällen bis 60 % der Gesamtleukocyten betragen soll. Strauß und Rohnstein halten dieses Prävalieren der einkernigen gegenüber den mehrkernigen Formen sogar differentialdiagnostisch gegenüber den Anämien bei Carcinose und Sepsis für wichtig. Demgegenüber berichten Bloch und Hirschfeld, daß das Verhältnis der großen und kleinen Einkernigen durchschnittlich nur ca. 40 % beträgt, und sie machen darauf aufmerksam, daß diese Zahlen in jedem einzelnen Falle Schwankungen erleiden, so daß aus all diesen Untersuchungen hervorgeht, daß die Morphologie der Leukocyten bei der perniciösen Anämie einstweilen keine wichtige Rolle spielt.

Die Blutplättchen verhalten sich verschieden. Nach Hayem

Strauß und Rohnstein, sowie van Emden sind sie selten vermehrt, meist eher vermindert, nach Sahli sollen sie dagegen meist vermehrt sein. Nach meinen eigenen Präparaten kann ich auch kein bestimmtes Verhalten angeben, sondern nur bestätigen, daß sie in den einzelnen Fällen in sehr wechselnder Menge auftreten.

Blutserum. Das Verhalten der Blutflüssigkeit ist bei diesen Krankheitszuständen wenig untersucht worden.

Hammerschlag erwähnt eine Erniedrigung des spez. Gewichts des Serum. Auf Grund eigener Erfahrungen, die sich zum Teil in den unten angeführten Untersuchungsresultaten zahlenmäßig wiedergegeben finden, beansprucht die Untersuchung des Blutserum bei diesen Formen der schweren Anämie ein besonderes Interesse, weil es 1. gemäß der starken Verminderung der roten Blutkörperchen die überwiegende Hauptmasse des Blutes ausmacht, so daß ich bei derartigen Fällen das Volumen des Serum auf 90 % gegenüber 10 % an Blutkörperchensubstanz berechnen konnte; weil 2. sich die eigentümliche Erscheinung zeigt, daß das Serum in sehr viel geringerem Grade an Eiweißgehalt einbüßt, als der gesamten Verdünnung des Blutes entsprechen würde. Wenn beispielsweise in derartigen Fällen die Gesamttrockensubstanz des Blutes auf etwa 11 %, also die Hälfte des Normalen verringert ist, so ist im Gegensatze dazu der Rückstand des Serum auf 8,0 % gesunken, d. h. nur um etwa $^1/_5$ des Normalen verringert, und es zeigt sich aus diesem eigentümlichen Verhältnis schon ohne eine spezifizierte Berechnung, daß das Serum den weitaus größten Teil der Blutmasse bilden muß.

Dieses Verhalten steht ferner besonders im Gegensatze zu Anämien, welche sich nach Blutungen, ungenügender Ernährung usw. entwickeln, und bei denen die Wasserzunahme in erster Linie das Serum betrifft.

Ganz besonders wichtig aber und für die Diagnose solcher schweren Anämien differentialdiagnostisch verwertbar ist dieses Verhalten des Serum gegenüber denjenigen Krankheitszuständen, welche durch starke Eiweißverluste und Plasmazerstörung zu schwerster Anämie führen können. Es handelt sich in praxi am häufigsten darum, ob die Erscheinungen progressiver schwerster Anämie sich auf der Basis eines häufig okkulten malignen Neoplasma, oder einer septischen, septikopyämischen Infektion, die ja ebenfalls häufig kryptogenetisch auftreten kann, entwickelt haben, oder ob es sich um die hier besprochene Form der perniciösen Anämie infolge chronischer Intoxikation oder Autointoxikation und der sonstigen erwähnten Ursachen handelt. Für diese differentielle, wichtige Unterscheidung liefert die Beschaffenheit des Serum einen gewissen Anhaltepunkt, insofern — wie gesagt —

bei der letzteren Form das Serum relativ eiweißreich befunden wird, während gerade bei Carcinose und Sepsis das Blut eine ausgesprochen hydrämische Beschaffenheit, d. h. eine starke Wasserzunahme im ganzen und speziell im Serum darbietet.

Dieser Befund zeigt, daß es sich bei unsern perniciösen Anämien um eine ganz vorzugsweise die roten Blutkörperchen schädigende Affektion handelt, welche in dem relativ eiweißreichen Serum zu einer immer geringfügiger werdenden Masse zusammenschmelzen.

Anderweitige morphologische Elemente. Es finden sich im Blute dieser Kranken, besonders in der Zeit schwerster Kachexie, zahlreiche kleine, unregelmäßig geformte Gebilde, welche schon im Jahre 1877 von Klebs gesehen und als „Monaden" angesprochen wurden. Er fand besonders im Lebervenenblute kugelige Gebilde mit Geißeln. Bakterien und zwar Leptothrixformen, welche angeblich aus der Mundhöhle stammen und durch Verschlucken zur Resorption über den Weg der Leber in das Blut gelangen sollten, beschrieb Frankenhäuser. Ähnliche Notizen über Bakterienbefunde im Blute finden sich bei Petrone, Bernheim, Henrot, doch ist es keinem gelungen, diese Bakterien zu züchten, so daß diese Angaben, welche zum Teil auch septisch-anämische Zustände mit perniciöser primärer Anämie zusammenwerfen, auf Gültigkeit keinen Anspruch erheben können und z. B. auch von Hayem abgewiesen werden, welcher Bewegungserscheinungen an Mikrocyten beobachtete, die infolgedessen den Eindruck von Parasiten hervorzurufen vermochten.

Obschon nun außerdem von Browicz durch Färbungen die kleinen beweglichen, parasitenähnlichen Gebilde im Blute derartiger Kranker mit größter Sicherheit als Trümmer von roten Blutkörperchen, zum Teil als kernartige Gebilde demonstriert waren, wies Perles später noch einmal auf stäbchenartige Gebilde hin, welche im frischen Blutströpfchen lebhafte Bewegung zeigten, sich aber weder färben noch kultivieren ließen, weswegen er eine parasitäre Natur dieser Gebilde nur mit Vorbehalt annahm. Auch Seuator hat kleine bewegliche Körperchen bei perniciösen Anämieu im Blute gefunden, doch äußert er sich nicht über ihre Konstitution und Bedeutung.

Da ich die Präparate von Perles, welche zum Teil von einem Kranken der Gerhardtschen Klinik stammten, mit Perles zusammen genau besichtigt habe, so glaube ich nicht darin zu irren, daß es sich bei jenen Präparaten um dieselben lebhaft beweglichen Gebilde handelte, welche sich — wie auch Hayem und Browicz angeben — bei vielen Formen von schwerer Anämie finden. Um sie zu färben, muß man die Präparate nicht erhitzen; da diese zarten Gebilde dabei zerfallen, fixiert man sie in absolutem Alkohol; so gelingt es meist leicht, diese kleinen Körper mit konzentrierten alkalischen Farblösungen (Löfflers Methylenblau) zu färben, infolgedessen ihre Herkunft von Kernsubstanzen der Blutzellen als sehr wahrscheinlich anzunehmen ist. Ob es sich hierbei um Teile freigewordener Kerne von neugebildeten roten Blutkörperchen, oder von untergegangenen Leukocyten handelt, läßt sich natürlich nicht entscheiden.

Auf die Häufigkeit, mit welcher derartige Gebilde im gefärbten Blutpräparate für bakterielle Eindringlinge gehalten worden sind, habe ich an späterer Stelle (Infektionskrankheiten) aufmerksam gemacht.

Als Tatsache darf hingestellt werden, daß weder durch einwandfreie Färbung, noch durch Züchtung oder Übertragung auf Tiere die An-

wesenheit von Mikroorganismen pflanzlicher oder tierischer Natur im Blute bei der schweren primären Anämie bisher hat nachgewiesen werden können.

Die anatomischen Befunde.

Die Obduktionsergebnisse bei solchen Fällen von perniciöser Anämie, bei welchen durch längere sorgfältige Beobachtung die Diagnose intra vitam mit Sicherheit gestellt werden konnte, haben von jeher wegen ihrer geringen Ausbeute Aufmerksamkeit erregt. Schon Biermer konnte keine Organveränderungen konstatieren, die als sichere primäre Ursache des schweren Leidens anzusehen wären, und, um es gleich vorweg zu nehmen, so ist heute noch, trotzdem manches Wichtige auf diesem Gebiete seitdem neu entdeckt worden ist, der Befund an der Leiche nicht derartig, daß man eine bestimmte Organveränderung als Grundursache des Leidens bezeichnen könnte. Es muß vielmehr ausdrücklich betont werden, daß auf Grund des Sektionsbefundes **die Entstehung** der Krankheit nicht ohne weiteres erklärt werden kann, ja man kann sogar so weit gehen, zu sagen, daß auch die **Diagnose** einer perniciösen Anämie auf Grund des Sektionsbefundes allein nicht gestellt werden kann.

Gerade die zuerst von Eichhorst hervorgehobene Eigentümlichkeit des anatomischen Befundes, welcher trotz der auffälligen Schwere der Blutveränderung kein bestimmtes Organ als Entstehungsort des Leidens aufzuweisen vermag, weist uns darauf hin, diese Krankheitsgruppe gesondert von anderen schweren Anämien, bei denen der Sektionsbefund ein bestimmtes Grundleiden zutage fördert, zu betrachten. Denn es ist klar, daß, wenn das Ergebnis der anatomischen Untersuchungen uns keine befriedigende Erklärung für die Genese dieser schweren Anämie gibt, die klinische Untersuchung hierfür eintreten muß, und daß aus den Symptomen bei Lebzeiten das eigentliche Wesen dieser Krankheit ergründet werden muß, ebenso wie dies bei den häufigsten Stoffwechselkrankheiten und vielen Nervenkrankheiten geschieht, bei denen **die Funktionen** der lebenden Organe und nicht die anatomischen Veränderungen das Ausschlaggebende sind.

Wenn wir zunächst, objektiv und ohne in eine Kritik der Bedeutung der Befunde einzutreten, eine Übersicht über die wichtigsten pathologischen Veränderungen geben, welche sich bei den Obduktionen der an perniciöser Anämie Verstorbenen finden, so muß gleich von vornherein darauf aufmerksam gemacht werden, daß diese Befunde keine ganz einheitlichen sind, sondern sowohl in bezug auf Intensität der krankhaften Veränderungen als auch in bezug auf die Beteiligung der einzelnen Organe ziemlich verschiedenartig ausfallen.

Es findet sich zunächst an der Leiche, ebenso wie am Lebenden, eine auffällige **allgemeine Blässe** sämtlicher Organe und eine starke Verringerung der Blutmenge in den durchschnittenen Gefäßen, während am Blute selbst naturgemäß dieselben Veränderungen wie am Lebenden vorhanden sind, wobei besonders auf eine mangelhafte Gerinnung aufmerksam zu machen ist.

Das Fettgewebe und die Muskulatur sind nicht nennenswert in ihrem Volumen verringert. Die Ödeme, welche schon intra vitam beobachtet wurden, finden sich häufig an allen Organen, besonders in den serösen Höhlen der Brust und des Unterleibes.

Auch die bei Lebzeiten schon nachweisbaren **Blutungen** finden sich nicht nur an der Haut und den sichtbaren Schleimhäuten, sondern an verschiedenen Teilen der inneren Organe, besonders an den Pleuren, dem Perikard, Endokard und Peritoneum.

Von allgemeinen Veränderungen seien ferner erwähnt die Zeichen alter ausgeheilter Syphilis, welche sich bei manchen dieser Kranken als glatte Atrophie des Zungengrundes, als auffällig retrahierte Narben der Leber, Nieren, Lungen, Knochen und anderer Organe finden.

Am Zirkulationsapparat findet sich die auffälligste, schon von Biermer gefundene Veränderung in der manchmal geradezu exzessiven **Verfettung des Herzmuskels,** welcher makroskopisch ein gelbliches, häufig getigertes Kolorit zeigt und an mikroskopischen Schnitten eine weit ausgebreitete fettige Degeneration der Muskelbündelchen aufweist, so daß es sich um eine echte Degeneratio adiposa myorcardii handelt.

Am **Respirationsapparat** sind außer den erwähnten pleuralen und suppleuralen Blutungen nur noch Blutungen der Bronchial- und Trachealschleimhäute zu erwähnen. Im übrigen ist an diesen Organen nichts Nennenswertes nachweisbar.

Am **Digestionsapparat** finden sich außer den schon erwähnten Blutungen in der Mundhöhle und der gelegentlich auftretenden Ulceration auffällige Veränderungen in der Schleimhaut des Magens und des Darmes, welche nach den Untersuchungen von Quincke, Nothnagel, Fenwik, Lewy, Nolle, Eisenlohr, Osler, Ewald u. a. vorwiegend in atrophischen Veränderungen bestehen, die sich besonders als Folgezustände chronischer Gastritis oder Enteritis entwickeln, wobei eine Verfettung der Drüsenzellen und eine Atrophie der Schleimhaut mit Bindegewebsneubildung das Endresultat des Prozesses bilden.

Man findet makroskopisch eine auffällige Reduktion der Schleimhaut des Magens und Darmes manchmal mit Verdickung des submukösen Gewebes und in einigen Fällen eine deutliche Schrumpfung des ganzen Magens, welche anscheinend auf bindegewebiger Verdickung und Verschrumpfung in der Submucosa beruht.

Mikroskopisch findet sich in den frischeren Fällen nach M. Koch eine Wucherung des interglandulären Gewebes, welche in vielen Fällen das Primäre des ganzen Prozesses zu sein scheint, während in anderen Fällen die Zellproliferation bis in die Submucosa reicht und hier zu beginnen scheint. Durch diese Zellproliferation werden die ausführenden Drüsenabschnitte von den tieferen getrennt, die Drüsen fallen der fettigen Metamorphose anheim und gehen teils atrophisch zugrunde, teils werden sie zu cystischen Hohlräumen umgewandelt. Schließlich werden große Strecken der Schleimhaut durch Bindegewebszüge eingenommen, in denen sich nur noch spärliche Drüsenreste finden, und in einigen Fällen wird die bindegewebige Schrumpfung in der Submucosa so stark, daß eine wirkliche Verkleinerung des Organs daraus resultiert, so daß man mit Nothnagel von einer Cirrhosis ventriculi nach Analogie der Cirrhosis hepatis spricht. Die einfache Atrophie der Schleimhaut bezeichnet man nach Ewald als Anadenia ventriculi.

Auch im Darme finden sich zellige Proliferationen des interstitiellen Gewebes der Mucosa, welche allmählich sich in Bindegewebszüge verwandeln und in ähnlicher Weise zur Atrophie der Drüsen führen, wie es beim Magen zustande kommt.

Bezüglich dieser Darmveränderungen, deren ätiologische Beziehungen zur perniciösen Anämie wir sogleich näher besprechen werden, liegen neuere Untersuchungen von Faber und Bloch vor, welche behufs Konservierung der Darmschleimhaut vor Fäulnisveränderungen unmittelbar nach dem Tode intraperitoneale Formolinjektionen vornahmen und danach bei einer Reihe von Menschen, die an perniciöser Anämie verstorben waren, die Magen- und besonders die Darmschleimhaut untersuchten.

Während diese Autoren an der Magenschleimhaut in allen Fällen teils atrophische, teils entzündliche Veränderungen konstatierten, fanden sie die Darmschleimhaut jedesmal intakt und haben hiermit bewiesen, daß die besonders von Martius behauptete Konstanz der Darmerkrankungen bei diesen Anämien nicht vorhanden ist. Daß es trotzdem Fälle von Miterkrankung der Darmschleimhaut geben kann, ist hiermit natürlich nicht ausgeschlossen, für das Verständnis des ganzen Leidens sind aber die negativen Befunde von Faber und Bloch, welche auch Martius mit einer neueren Beobachtung bestätigt, von großer Bedeutung.

Eine ausgedehnte Narbenbildung im unteren Teile des Ileum, deren Entstehung unklar war, fand Saenger in einem Falle von perniciöser Anämie.

Bei den schweren Anämien im Kindesalter findet man in gewissen

Fällen die deutlichen Zeichen des Darmkatarrhs, besonders ausgedehnte Schwellung des follikulären Apparates. Ferner können Blutungen in der Schleimhaut des Magens, wie des Darmes gefunden werden.

An der Leber findet sich fast konstant eine auffällige Siderose, deren Vorkommen erst in den letzten Jahren die Aufmerksamkeit auf sich gelenkt hat und für die Entstehung unserer Krankheit berücksichtigt werden muß. Es fällt neben der allgemeinen Blässe des ganzen Organes in vielen Fällen schon makroskopisch eine diffuse grünliche Färbung auf, welche in deutlicher Weise zutage tritt, wenn man dünne mikroskopische Schnitten mit Schwefelammonium behandelt, wodurch eine allgemeine grünliche Färbung hervorgerufen wird. Diese Färbung wird durch massenhafte Aufspeicherung von Eisen in der Leber hervorgerufen und entsteht in geringem Maße in der Leiche spontan durch Entwicklung von Schwefelwasserstoff, in intensivem Grade durch Behandlung mit Schwefelammonium.

Diese Siderose der Leber entsteht infolge des vermehrten Unterganges von roten Blutkörperchen, wobei das eisenlose Hämatoidin als Gallenfarbstoff zur Ausscheidung gelangt, während das Eisen in der Leber deponiert, weiterhin nach anderen Organen geführt wird und aller Wahrscheinlichkeit nach späterhin zum Neuaufbau von Hämoglobin verwandt wird. Während sich in der gesunden Leber des Menschen ca. 100—200 mg Eisen auf 100 g Trockensubstanz finden, können nach den Untersuchungen von Quincke bei perniciöser Anämie enorme Vermehrungen bis 1,900 g auftreten.

Man bezeichnet diese Form der Lebersiderose nach Naunyn als Hämosiderosis, womit ausgesprochen ist, daß diese vermehrten Eisendepots durch Untergang roter Blutkörperchen zustande kommen, und nennt im Gegensatz hierzu Pharmakosiderosis solche Zustände, bei welchen das Eisen der Leber durch Resorption von genossenem Eisen vom Darme her entsteht.

Wir haben also auch in der Lebersiderosis ein sehr sicheres Zeichen für die schwere Zerstörung der roten Blutzellen und begegnen diesem Zustande daher bei allen solchen Krankheiten, welche mit vermehrter Auflösung von roten Blutkörperchen einhergehen.

Von einer Wiederaufnahme der Hämatopoese durch die Leber, wie sie Askanazy bei Carcinose und schwerer Anämie infolge von Osteosklerose (s. S. 96) beobachtet hat, ist bis jetzt bei perniciöser Anämie nichts bekannt.

Die Milz zeigt kein einheitliches und charakteristisches Verhalten, denn in einzelnen Fällen ist sie deutlich vergrößert und zeigt eine Hyperplasie aller ihrer Elemente, in anderen Fällen dagegen ist sie eher verkleinert und atrophisch.

Es dürfte sich in Zukunft empfehlen, bei Milzhyperplasien im Ge-

folge von perniciöser Anämie auf erythroblastische Funktionen nach dem Vorgange von Heinz bei Blutgiftanämien zu fahnden.

Die Nieren zeigen in den meisten Fällen mehr oder minder ausgebreitete, fettige Entartung der Epithelien ohne sonstige charakteristische Veränderungen.

Die pathologischen Prozesse **im Zentralnervensystem** wurden schon oben erwähnt.

Das Knochenmark beansprucht als blutbildende Stätte gerade bei diesen Kranken eine besondere Aufmerksamkeit. Zuerst wurden von Cohnheim im Jahre 1876 Veränderungen am Knochenmarke bei perniciöser Anämie nachgewiesen, welche darin bestanden, daß das gelbe Fettmark der langen Röhrenknochen in rotes lymphoides Mark umgewandelt wurde, und es lag nahe, diese Veränderung als die primäre Ursache des ganzen Krankheitsprozesses anzusehen. Später ist dann aber besonders durch die Untersuchungen von E. Neumann nachgewiesen worden, daß die Umwandlung des Fettmarkes in lymphoides Mark sekundärer Natur ist und lediglich als Ausdruck vermehrter regenerativer Bildung neuer roter Blutzellen im Marke anzusehen ist. Es finden sich nach Untersuchungen von Litten, Eisenlohr u. a. diese Umwandlungen des Fettmarkes in rotes Mark nicht nur bei perniciöser Anämie, sondern auch bei anderen Krankheiten mit vermehrtem Blutkörperchenzerfall.

Immerhin ist dieser Befund am Knochenmarke von großer Wichtigkeit, und es sei hier noch, bevor wir in eine kritische Betrachtung dieser Befunde eintreten, darauf hingewiesen, daß nach den neueren Untersuchungen daran festgehalten werden muß, daß erstens die Umwandlung des Fettmarkes in lymphoides nicht nur der perniciösen Anämie charakteristisch ist, sondern bei verschiedenen Krankheiten zu beobachten ist, und zweitens, daß es eine Reihe von Fällen perniciöser Anämien gibt, bei welchen diese Umwandlung gar nicht oder nur in geringem Maße eintritt. Freilich bleibt bei diesen letzteren Fällen immer die große Schwierigkeit, daß es kaum jemals möglich sein dürfte, sich einen Einblick in das Verhalten sämtlicher markhaltiger Knochen zu verschaffen, und ich möchte ausdrücklich darauf hinweisen, daß aus der Betrachtung eines einzelnen aufgesägten Röhrenknochens noch nicht ohne weiteres Schlüsse auf den gesamten blutbildenden Apparat, d. h. das gesamte Mark des Skeletts zu ziehen sind (vgl. die Befunde von Neumann auf S. 98).

Die roten Zellen des Knochenmarkes verhalten sich verschieden. In manchen Fällen prävalieren die großen Formen derartig, daß Ehrlich z. B. von einer megaloblastischen Umwandlung des Markes spricht, in anderen Fällen kann die lymphoide Umwandlung des Markes

und damit auch die zellige Veränderung fehlen, drittens kann aber auch in dem lymphoiden Marke der Megaloblastentypus nur in mäßigem Grade vermehrt sein, wobei zu berücksichtigen ist, daß vorläufig noch nicht genügend Material vorliegt, um einigermaßen genau das Verhältnis der Megaloblasten im gesunden erwachsenen Marke des Menschen gegenüber den Normoblasten zu bestimmen. Die farblosen Zellen des Markes sind von Lazarus ohne charakteristische Abweichungen gefunden worden, ein Befund, den ich ebenfalls bestätigen kann. Auch Engel fand bei seinen Untersuchungen das normale Prävalieren der Myelocyten, während Strauß und Rohnstein, sowie Bloch und Hirschfeld eine Vermehrung der einkernigen Homogenen fanden, von denen speziell die kleinen lymphocytenähnlichen Formen an der Vermehrung Anteil hatten.

Kritik der anatomischen Befunde.

Läßt sich aus diesen anatomischen Befunden die Entstehung der perniciösen Anämie ohne weiteres erklären? Diese im Anfang des Kapitels schon kurz erwähnte Frage ist seit Biermer von verschiedensten Seiten lebhaft diskutiert worden, und es läßt sich nach dem heutigen Stande der Dinge folgendes darüber sagen:

Ganz unzweifelhaft sind die meisten Erscheinungen, welche wir bei der Obduktion dieser Kranken finden, sekundärer Natur, d. h. eine Folge der schweren Blutveränderungen. So ist von Anfang an die auffällige **Verfettung des Herzmuskels** schon von Biermer als eine Folge der schweren Blutveränderung aufgefaßt worden, und später wurde in sicherer Weise durch Ponfick experimentell erwiesen, daß schwere Blutverluste regelmäßig fettige Entartung des Herzmuskels hervorbringen. Man bezieht infolgedessen ganz allgemein diese fettige Degeneration des Herzmuskels auf die anämische Blutbeschaffenheit. Es scheint mir aber noch ein zweites Moment hierbei in Frage zu kommen, auf welches, so viel ich sehe, bisher nicht aufmerksam gemacht wurde.

Bekanntlich entstehen fettige Entartungen des Herzmuskels in einer sehr großen Zahl von Vergiftungen, besonders bei chronischer Einwirkung von Giften, von denen ich z. B. Phosphor, Arsen nenne, und es scheint mir durchaus geboten, auch bei der perniciösen Anämie neben der Einwirkung der anämischen Blutbeschaffenheit **an Giftwirkungen auf den Herzmuskel** zu denken, da gerade bei der perniciösen Anämie die fettige Degeneration derartig hohe Grade am Myocard zu erreichen pflegt, wie sie bei einfachen posthämorrhagischen Anämien nicht beobachtet zu werden pflegt.

Ebenso dürfte es sich mit den **Blutungen** verhalten, welche besonders im kapillären Gefäßbezirk auftreten und welche nach Analogie anderer Beobachtungen ebenfalls auf Giftwirkung hindeuten, wenn wir auch noch keineswegs sicher wissen, wie der Blutaustritt aus den Kapillaren infolge der Giftwirkung zustande kommt. Daß bei größeren Gefäßen Verfettungen der Gefäßwände mit nachfolgender Ruptur auftritt, ist bekannt, dagegen sehen wir kapilläre Blutungen, z. B. am Augenhintergrunde, auftreten und wieder verschwinden, bei welchen so schwere Veränderungen der Gefäßwände kaum anzunehmen sind. Gerade der Vergleich der retinalen Blutungen bei perniciöser Anämie mit solchen, welche wir bei anderen Krankheiten wie Nephritis beobachten, drängt dazu, an eine Giftwirkung als Ursache der Hämorrhagien zu denken.

Im Gegensatz zu dieser Ansicht hat Stockmann die kleinen kapillären Blutungen nicht als sekundäre Folgeerscheinungen der geschilderten Blutbeschaffenheit, sondern als primäre Ursache derselben aufgefaßt und seine Ansicht derartig entwickelt, daß bei besonders disponierten Menschen, deren Blutbeschaffenheit durch irgendwelche schädigenden Einflüsse verschlechtert wurde, degenerative Veränderungen der feinsten Gefäße an den inneren Organen auftreten sollen, welche zu persistierenden kapillären Blutungen führen und somit das eigentliche Agens des ganzen Symptomenkomplexes der perniciösen Anämie bilden sollen. Diese Theorie von Stockmann ist indessen nicht zu allgemeiner Anerkennung gelangt, da die Sektionsbefunde bei perniciös Anämischen keine sicheren Anhaltspunkte für das Bestehen solcher Monate und Jahre langer Hämorrhagien an den inneren Organen ergeben haben.

Nächst diesen Momenten kommen ganz besonders die erwähnten **Veränderungen an der Magen- und Darmschleimhaut** für die Erklärung der Entstehung schwerer Anämien in Frage. Nachdem zuerst Quincke darauf hingewiesen hatte, daß die Atrophie der Magenschleimhaut den Ausgangspunkt der perniciösen Anämie bilden könne, wurden ähnliche Ansichten von Fenwick, Notnagel und verschiedenen anderen ausgesprochen, und es mehrten sich darauf die anatomischen Untersuchungen an der Magen- und Darmschleimhaut bei dieser Krankheit, so daß ein ziemlich umfangreiches Material zur Beurteilung dieser Frage vorliegt. Hieraus ergibt sich zunächst, daß auch die Drüsenatrophien am Magen und Darm ebenso wie die Veränderungen am Herzen und Knochenmarke nicht in allen Fällen von perniciöser Anämie zur Beobachtung kommen, so daß man von vornherein mit Sicherheit den Satz aussprechen kann, daß diese Veränderungen nichts Charakteristisches für perniciöse Anämie sind, und daß nicht in allen Fällen die Entstehung des Leidens auf diese Veränderungen zurückgeführt werden kann.

Wenn aber hierüber auch kein Zweifel bestehen kann, so tritt die zweite Frage auf, ob eine Drüsenatrophie im Magen und Darm-

kanal an und für sich das Zustandekommen einer perniciösen Anämie bewirken kann. Diese Frage wird von zahlreichen Autoren, welche auf diesem Gebiete gearbeitet haben, in verschiedener Weise beurteilt, und zwar nimmt Martius an, daß eine Behinderung der Resorptionstätigkeit des Darmes das Zustandekommen einer perniciösen Anämie vollständig erkläre, während im Gegensatze hierzu Strauß auf Grund von Stoffwechseluntersuchungen diesen Veränderungen gar keine Bedeutung für das Zustandekommen der Anämie beimißt.

Wie erwähnt, haben Faber und Bloch bei einigen Fällen wohl anatomische Veränderungen der Magen-, aber nicht der Darmschleimhaut gefunden, so daß man den Gedanken einer primären Entstehung der perniciösen Anämien durch intestinale Organveränderungen aufgeben muß.

Wie wir später sehen werden, ist diese ganze Diskussion wenig aussichtsvoll, da man aus verschiedenen technischen und sonstigen Gründen kaum imstande sein dürfte, ein klares Bild darüber zu bekommen, ob Drüsenatrophien, d. h. Funktionsausfall im Verdauungstraktus, eine perniciöse Anämie zu erzeugen vermögen. Die Verhältnisse liegen vielmehr unzweifelhaft viel komplizierter, und wir werden diese anatomischen Veränderungen der Magendarmschleimhaut meiner Ansicht nach am richtigsten einschätzen, wenn wir das gar nicht zu lösende Problem ihrer Bedeutung für das Zustandekommen der perniciösen Anämie in suspenso lassen und nur die meines Erachtens ganz unzweifelhafte Bedeutung für die Verschlimmerung der Anämie in Rücksicht ziehen, denn es kann gar kein Zweifel darüber bestehen, daß bei einer schweren Anämie der Ausfall größerer Strecken der Magen- und Darmschleimhaut eine sehr schwere und das Krankheitsbild ungünstig beeinflussende Komplikation sein muß.

Wir kommen also zu dem Schlusse, daß von den markantesten Veränderungen aus, die wir anatomisch nachweisen können, die Entstehung der perniciösen Anämien nicht zu erklären ist. Lediglich **das Knochenmark** kann in vereinzelten Fällen Veränderungen darbieten, die an und für sich die Entwicklung des Leidens erklären können.

Vorbilder für die Entstehung perniciöser Anämien.

Überschauen wir die vielartigen Momente, welche uns in der Vorgeschichte dieser Krankheitsfälle, in den Symptomen und anatomischen Befunden entgegentreten, wie sie in den vorangehenden Abschnitten dargestellt sind, so drängt sich ohne weiteres die Ansicht auf, daß die Genese des Symptomenbildes der perni-

ciösen Anämie keine einheitliche ist, daß vielmehr verschiedene Schädlichkeiten imstande sein müssen, dasselbe Krankheitsbild hervorzurufen.

Das ist tatsächlich der Fall, und ein Rückblick auf die Geschichte der perniciösen Anämie zeigt uns, daß seit Biermer schon ein ganz beträchtlicher Teil der anfänglich als einheitlich betrachteten Krankheitsfälle aus dieser Gruppe ausgeschieden ist, bei dem man die Causa morbi ermittelt und auch einen tieferen Einblick in die Entstehung der schweren Blutveränderungen, wie sie auf Grund der gefundenen Schädlichkeiten zustande kommen, gewonnen hat. Ich meine die schweren Anämien bei Anwesenheit von Bothriocephalus latus und Anchylostomum duodenale, bei welchen die Entstehung der Anämie durch die Wirksamkeit der Darmschmarotzer in sicherer Weise durch die einfache Tatsache erwiesen ist, daß die Heilung der schweren Blutveränderung ohne spezifische Mittel lediglich dadurch zu erzielen ist, daß die Schmarotzer beseitigt werden, also die anämisierende Schädlichkeit aus dem Körper entfernt wird.

Gerade diese überaus wichtigen Erfahrungen bei den schweren Anämien infolge von Anwesenheit dieser beiden Darmschmarotzer lassen es meines Erachtens nach dem heutigen Stande der Wissenschaft dringend geboten erscheinen, **die einzelnen Gruppen der schweren Anämien, mögen die Blutveränderungen noch so übereinstimmend sein, voneinander nach der Ätiologie zu sondern,** denn nur auf diesem Wege können wir hoffen, mit der Erkenntnis der Genese auch in der Therapie voranzukommen, wie ja die Erfahrungen bei den Darmschmarotzern in so schöner Weise gezeigt haben.

Die schweren Anämien infolge von Bothriocephalus und Anchylostomum zeigen, wie gesagt, in bezug auf die Blutbeschaffenheit so große Übereinstimmung mit anderen perniciösen Anämien, daß sie, wenn man lediglich von dem Gesichtspunkte der Blutveränderung aus diese Krankheiten betrachtet, von den anderen perniciösen Anämien nicht wohl zu trennen sind. Die Entwicklung dieser Anämien und auch ihre Beseitigung durch Abtreibung der Würmer sind in den letzten Jahren so vielfach Gegenstand wissenschaftlicher Untersuchung geworden, daß wir diese Parasitenanämien geradezu als Vorbilder für die Entstehung anderer Formen von perniciöser Anämie betrachten können, so daß es zweckmäßig erscheint, eine kurze Schilderung dieser Verhältnisse den weiteren Betrachtungen voranzuschicken.

Der Bothriocephalus latus wurde zuerst von Hofmann im Jahre 1885 als Erreger schwerer Anämien erkannt, und kurze Zeit darauf mehrten sich die Beobachtungen von Botkin, Reyher und Runeberg über diese deletäre Einwirkung des genannten Darmpara-

siten, und besonders nach einem Vortrage von Runeberg in der Versammlung Deutscher Naturforscher und Ärzte zu Berlin 1886 wurde die Aufmerksamkeit weiter Kreise auf diese Wirkung des Bothriocephalus geleitet, über den heute schon eine recht beträchtliche Literatur vorliegt. Als wichtigste Momente, die wir besonders den neueren Untersuchungen von Schaumann, Talquist und Rosenquist verdanken, lassen sich folgende Erfahrungen hervorheben:

Der Bothriocephalus latus übt nur bei einer verhältnismäßig nicht sehr großen Zahl von Menschen seine anämisierende Wirkung aus, während zahlreiche Menschen viele Jahre diesen Schmarotzer beherbergen können, ohne krank zu werden. Irgend eine bestimmte Ursache, welche die Entwicklung der Anämie begünstigt, läßt sich nicht nachweisen. Die Anämie selbst wird unzweifelhaft durch Blutgifte hervorgerufen, welche früher von Schapiro, Wildschur und Dehio auf das Absterben und Faulen des Wurmes im Darme zurückgeführt wurden, welche aber nach den neueren Untersuchungen von Schaumann und Talquist in den ganz gesunden Proglottiden des Wurmes produziert werden, sich daraus extrahieren lassen und bei Tierversuchen als Blutgifte erwiesen.

Die Blutveränderungen selbst, welche infolge dieser Intoxikation vom Darme aus entstehen, gleichen auf das genaueste den oben erwähnten bei perniciöser Anämie. Diese Blutveränderungen werden zum Schwinden gebracht, wenn der Darmparasit beseitigt ist, sofern überhaupt der Zustand des Patienten ein derartiger ist, daß eine Restitutio ad integrum noch möglich ist.

Aus diesen kurzen Sätzen geht hervor, daß **die Bothriocephalusanämie in exquisiter Weise durch Intoxikation vom Darme aus entsteht,** und daß auch hier die eigentümliche Tatsache zu berücksichtigen ist, daß nur ein gewisser Teil der Träger von Bothriocephalus an Anämie erkrankt, trotzdem Schaumann und Talquist die Giftstoffe auch aus solchen Bothriocephalen extrahieren konnten, welche von ganz gesunden Menschen stammten, deren Blutmischung nicht alteriert war, so daß man also nicht annehmen kann, daß ein Teil der Menschen mit Bothriocephalus gesund bleibt, weil die von ihnen beherbergten Würmer keine Giftstoffe produzieren, sondern daß man im Gegenteil annehmen muß, daß bei vielen Menschen das Blutsystem der Giftwirkung des Wurmes gegenüber resistent ist.

Anders liegen die Verhältnisse bei der Anwesenheit von Anchylostomum duodenale. Dieser Wurm haust bekanntlich unter Umständen in großen Mengen im Duodenum und übt hier dadurch, daß er sich fest in die Schleimhaut einsangt, eine blutentziehende Wirkung aus, die um so intensiver ist, als der Wurm lediglich das

Blutserum zu seiner Ernährung verwendet, während die roten Blutkörperchen unverändert durch ihn hindurch passieren und in den Darm entleert werden.

Von Anfang an wurde die anämisierende Wirkung dieses Wurmes auf diese blutsaugende Tätigkeit bezogen, und von Leichtenstern wurde sogar die Menge Blut, welche von einer bestimmten Anzahl von Anchylostomen täglich dem Menschen entzogen wurde, annähernd genau berechnet und hieraus der Schluß gezogen, daß durch derartig fortgesetzte, wenn auch pro die relativ geringe Blutentziehungen sehr wohl ein Zustand von perniciöser Anämie auftreten könne, ähnlich wie man das bei anderen fortgesetzten, wenn auch kleinen Blutungen aus anderer Ursache beobachten kann.

Demgegenüber wurde von Lussana darauf aufmerksam gemacht, daß die Blutentziehung nicht das wesentliche Moment bei der Entstehung von Anchylostomumanämie sei, daß die Würmer vielmehr auf chemischem Wege durch Absonderung toxischer Substanzen Degeneration des Blutes hervorrufen können. Durch Injektion von Urin eines an Anchylostomum Leidenden vermochte er bei Kaninchen schnelle Zerstörung des Hämoglobins zu erreichen, welche bei Anwendung anderer Urine nicht auftrat. Diese viel beachteten Experimente sind indes keineswegs als beweisend anzusehen, da man neuerdings ganz allgemein anerkannt hat, daß die Prüfungen des Urins auf toxische Produkte lediglich durch Einspritzung in den Tierkörper durchaus unzuverlässige Resultate geben, so daß diese Untersuchungsresultate keine sicheren Schlüsse zulassen.

Im speziellen sind die Untersuchungen von Lussana neuerdings von P. Aporti widerlegt worden, welcher den Urin eines Anchylostomumkranken auch nach der Entfernung des Wurmes als toxisch für Tiere befand.

Auch Stoffwechseluntersuchungen von Bohland, welche auf einen gesteigerten Eiweißzerfall bei Anchylostomumkranken hindeuten, sind nicht eindeutig, da dieselben nach Leichtenstern auch durch die Einwirkung der wiederholten Blutentziehungen hervorgerufen werden können, indem Leichtenstern annimmt, daß auch infolge derartiger chronischer Blutungen sich Giftstoffe bilden können, welche mit dem Wurm selbst gar nichts zu tun haben.

Schaumann ist der Ansicht, daß nach Blutverlusten die übriggebliebenen roten Zellen eine Mehrleistung auszuführen haben, daß sich hierbei Substanzen bilden, die einen Reiz auf das Knochenmark ausüben, infolgedessen eine gesteigerte Neubildung dieser Zellen stattfindet. Wenn nun diese Blutverluste sich dauernd wiederholen, so glaubt Schaumann, daß diese Substanzen in so großer Menge gebildet werden,

daß sie einen deletären Einfluß auf die roten Zellen ausüben können. Diese Hypothese steht in Übereinstimmung mit der erwähnten Annahme von Leichtenstern, daß bei Ankylostomiasis Giftwirkungen mitspielen, die mit dem Wurm selbst direkt nichts zu tun haben.

Ein eigenartiges Licht ist auf diese Verhältnisse durch Beobachtungen gefallen, die ich (Lit. 3) am Blute solcher Kranken erheben konnte, welche an intestinalen Blutungen litten, bei denen sonstige Giftbildungen auszuschließen waren, besonders bei Individuen mit Ulcus ventriculi.

Es ließ sich hier nämlich in der Mehrzahl der Fälle das Auftreten körniger Degenerationen an mehr oder minder zahlreichen Blutkörperchen in der Zirkulation nachweisen, welche während der Passage des Blutes durch den Darm auftraten und nach dem Sistieren wieder schwanden.

Dasselbe Phänomen ließ sich bei völlig gesunden Menschen künstlich durch Verabreichung von verschiedenen Hämoglobinpräparaten erzielen, und zwar traten diese Degenerationserscheinungen schneller und stärker bei solchen Individuen auf, deren Blut schon vorher mäßig anämisch war.

Bei verschiedenen Kranken, welche durch äußere Verletzungen größere Blutverluste nach außen erlitten hatten, konnte ich diese Veränderungen im Blute nicht finden.

Es ergibt sich hieraus, daß ganz unabhängig von dem Blutverluste als solchem lediglich infolge der Passage von Blut oder Blutpräparaten durch den Darm Giftstoffe gebildet werden, welche nach unserer Definition auf S. 233 einen plasmotropen Einfluß auf die roten Zellen ausüben können, der bei langem Bestehen solcher intestinalen Blutungen, also gerade bei Ankylostomiasis sehr wohl imstande sein dürfte, die an und für sich schon durch den Blutverlust hervorgerufene Anämie zu steigern. Auch bei diesen Untersuchungen zeigte sich wieder die Tatsache, daß die Blutzellen der einzelnen Menschen in verschiedenem Grade auf diese Schädlichkeit reagieren.

Hiernach schließe ich mich der Ansicht an, daß bei der Ankylostomumanämie außer dem chronischen Blutverluste noch toxische Wirkungen im Spiele sind, die mit dem Wurme selbst nichts zu tun haben; ich glaube aber, daß man nicht nötig hat, zu der erwähnten Hypothese von Schaumann zu kommen, sondern es ist anzunehmen, daß sich im Darme aus dem Hämoglobin, vielleicht durch Bakterienwirkung diese Blutgifte bilden.

Schließlich sind noch folgende **Erfahrungstatsachen** bei der Erklärung der Genese perniciöser Anämien zu berücksichtigen:

1. Von großer Wichtigkeit ist, daß **eine individuelle Disposition des Blutes** vorhanden sein muß, eine Tatsache, welche ganz besonders hervorgehoben zu werden verdient, da man sehr häufig dem Einwande begegnet, daß es unverständlich sei, weshalb eine perniciöse Anämie z. B. durch Giftwirkung vom Darme aus entstehe, während doch anzunehmen sei, daß solche Giftwirkungen z. B. bei habitueller Obstipation bei vielen Menschen vorhanden seien, ohne daß dadurch eine perniciöse Anämie entstände. Dieser Einwand ist ganz ungerechtfertigt, wenn man die Tatsachen der allgemeinen Pathologie gerade in bezug auf Giftwirkungen berücksichtigt, denn es ist nichts Außerordentliches, daß bei der Einwirkung infektiöser Stoffe immer nur ein verhältnismäßig geringer Bruchteil von Menschen erkrankt, und wenn wir ferner berücksichtigen, wie bei den Erkrankten, welche denselben Infektionsstoff in sich bergen, die einzelnen Organe in ganz verschiedener Weise in Mitleidenschaft gezogen werden. So sehen wir, daß z. B. bei einer größeren Reihe von Scharlachkranken nur ein gewisser Bruchteil an Gelenkentzündung, ein anderer an Nierenentzündung und wieder ein anderer an Drüsenentzündung erkrankt, ohne daß wir einen Grund für diese verschiedenartigen Wirkungen desselben Giftstoffes anzugeben vermöchten.

Speziell für das Blutsystem lehren uns die Tatsachen bei der Bothriocephalus- und Anchylostomuminfektion, daß nur ein gewisser Bruchteil der infizierten Menschen mit einer Anämie reagiert, und da nach den Untersuchungen von Schaumann die Annahme ausgeschlossen ist, daß die Giftstoffe der verschiedenen Würmer verschiedene Intensität haben können, so geht schon hieraus unzweifelhaft die Tatsache hervor, daß nur ein Bruchteil der Menschen eine Disposition zu schweren Erkrankungen des Blutes infolge von Giftwirkung des Blutes besitzt.

Etwas Ähnliches können wir bei einer anderen und zwar geradezu alltäglichen Vergiftung beobachten, nämlich der Bleivergiftung, bei welcher die Einwirkung des Bleies auf die Blutzellen sich in ausgezeichneter Weise durch das Auftreten der körnigen Degeneration nachweisen läßt. Hierbei findet sich, wie unsere umfangreichen Untersuchungen bei Bleiarbeitern ergeben haben, daß jahrelange Beschäftigung mit Blei und dauernd vorhandene Degenerationen im Hämoglobin bei vielen Menschen nicht die geringste Anämie hervorrufen, während bei anderen schon nach verhältnismäßig kurzer Zeit die schädlichen Einwirkungen des Bleies sowohl auf das Blut wie auch auf das Nervensystem in auffälliger Weise hervortreten.

Auf ein ganz ähnliches Verhalten des Blutes gegenüber dem Protoplasma zerstörenden Gifte des Carcinoms wurde schon oben hingewiesen.

Wir werden demgemäß mit der individuellen Disposition bei der Entstehung perniciöser Anämien als einem wichtigen Faktor zu rechnen haben.

2. Die Eigenart der perniciösen Anämie würde nicht genügend erschöpfend beschrieben sein, wenn nicht eine Tatsache von großer Wichtigkeit betont würde, welche diese Anämien vor einfachen sekundären Anämien im Verlaufe verschiedener Krankheiten auszeichnet. Es ist dies **die eigentümliche Hartnäckigkeit der Blutveränderung,** welche ein Charakteristikum dieser Krankheit bildet. Wenn wir nämlich eine einfache Anämie, z. B. nach chronischen Blutungen selbst schweren Grades in ihrem Verlaufe beobachten, so finden wir die bekannte Tatsache, daß nach Beseitigung der Ursache, also hier nach dem definitiven Stillstand der Blutungen, die Anämie ohne weiteres, und zwar häufig in sehr kurzer Frist sich zurückbildet, wobei wesentlich der allgemeine Kräftezustand, die Ernährung und event. die Verabreichung von Medikamenten ausschlaggebend sind.

Im Gegensatze hierzu zeichnet sich die perniciöse Anämie dadurch aus, daß, wenn es auch mit Sicherheit gelungen ist, die ursprünglich schädigende Ursache zu beseitigen, trotzdem die fehlerhafte Blutmischung in einer auffälligen Hartnäckigkeit beharrt und nicht ohne weiteres zur Norm zurückkehrt.

Diese Erscheinung wird neuerdings von Schaumann als eine Insuffizienz des Knochenmarkes aufgefaßt, welches nach seiner Ansicht durch die dauernde übermäßige Inanspruchnahme in ähnlicher Weise ermattet, wie der Herzmuskel bei dauernder übergroßer Arbeitsleistung. Meinerseits halte ich daran fest, diese Erscheinung eher nach Analogie sonstiger fehlerhafter Stoffwechselvorgänge im Organismus zu erklären und hierbei eine fehlerhafte Richtung der Blutzellbildung anzunehmen, die sich in ähnlicher Weise entwickelt wie die übermäßige Produktion von Fettzellen bei einem Fettsüchtigen. Daß derartige Begriffe, wie „fehlerhafte Richtung der Zellbildung", nur ein Notbehelf sind, ist ohne weiteres klar. Wir kommen aber einstweilen ohne derartige Annahmen hier ebensowenig wie bei anderen Stoffwechselkrankheiten: Fettsucht, Gicht, Diabetes aus, und ich halte deshalb die Unterscheidung perniciöser Anämien gegenüber einfachen Zuständen transitorischer Blutarmut gerade durch das Kriterium der krankhaften Richtung der Zellbildung gegeben; ebenso wie man die Stoffwechselkrankheit Fettsucht gegenüber der einfachen übermäßigen vorübergehenden Fettaufspeicherung unterscheidet.

Verschiedene Gruppen der perniciösen Anämie nach der Art ihrer Entstehung.

1. Die erste und wichtigste Gruppe, weil sie der Zahl nach die weitaus am häufigsten vorkommende ist, bilden die **durch Intoxikation vom Darmkanal** aus entstandenen Anämien. Seit den Untersuchungen von William Hunter im Jahre 1888, welcher eine Giftwirkung durch Autointoxikation vom Darme auf die roten Blutkörperchen nachwies und auch die Gifte (Putrescin und Cadaverin) im Harne nachwies, welcher ferner auf die Siderose der Leber als deutlichen Ausdruck der vorangegangenen starken Blutkörperchenzerstörung hinwies, ist die Aufmerksamkeit der Untersucher bei diesen Anämien auf den Darm gelenkt worden. Später wurde durch die anatomischen Befunde an der Magen- und Darmschleimhaut die ganze Frage verschoben, und die intestinale Entstehung perniciöser Anämien von manchen als gleichbedeutend mit Entstehung durch Drüsenatrophie angenommen.

Hiermit ist meines Erachtens eine reine Kathederfrage aufgeworfen worden, welche sich wohl niemals mit Sicherheit in positivem Sinne beantworten lassen wird, ob nämlich aus der Drüsenatrophie im Darme ohne weiteres eine schwere Anämie entstehen kann; denn es ist kaum zu denken, wie man die Grundfrage, ob die Drüsenatrophie schon vor Beginn der Anämie bestanden hat, je wird lösen können. Man kann theoretisch wohl zugeben, daß die Möglichkeit einer derartigen Entstehung von perniciöser Anämie besteht, in der Praxis aber spielt diese Frage gar keine Rolle, denn wir haben bei diesen Anämien eine solche Fülle von Zeichen, die für Giftwirkung sprechen, daß es unrichtig wäre, von einem intestinalen Ursprung der Krankheit als gleichbedeutend mit Drüsenatrophie im Darme zu sprechen, zumal durch die Untersuchungen von Faber und Bloch mit Sicherheit erwiesen ist, daß Atrophien der Darmdrüsen selbst in den schwersten Fällen fehlen können.

Nicht anders verhält es sich mit den Atrophien der Magenschleimhaut, welche häufiger bei den Sektionen dieser Kranken, aber auch keineswegs konstant gefunden werden. Aus diesen anatomischen Befunden allein ist, wie bereits auseinandergesetzt, die Entstehung der Anämie nicht zu erklären, und es ist nicht angängig, wie dies z. B. Senator tut, diese Anämien einfach auf Ernährungsstörungen infolge chronischer Magendarmerkrankungen zurückzuführen, da hierdurch nicht im geringsten der maligne progrediente Verlauf der Anämien zu erklären ist. Es handelt sich ja überhaupt bei diesen Kranken keineswegs um eine schwere Ernährungsstörung, vielmehr ist, wie schon von Noorden nachwies, die Resorption der Eiweißstoffe keineswegs verringert und

die Kranken bieten selbst sub finem vitae nicht die bekannten Zeichen der Kachexie dar, wie wir sie bei chronischen Enteritiden mit dauernd verringerter Nahrungsaufnahme sehen.

Es deuten vielmehr alle Erscheinungen bei diesen Kranken auf die Wirksamkeit schwerer Blutgifte hin, deren Entstehung bei einer relativ großen Zahl von Menschen nur im Magendarmkanal gesucht werden kann, und es ist ganz klar, daß derartige Giftbildungen auch ohne irgendwelche anatomischen Veränderungen der Schleimhäute des Intestinalkanals zustande kommen können.

Weit höhere und für die ganze Frage entscheidende Bedeutung haben die Sekretionen dieser Schleimhäute, in erster Linie **die Salzsäuresekretion des Magens.**

Es ist hierbei keineswegs nötig, daß es sich um eine Achylia ventriculi handelt, auf deren Bedeutung für die Entstehung von Anämien besonders Martius hingewiesen hat, sondern ich bin der Ansicht, daß allein der Mangel an freier HCl im Magen eine äußerst wichtige, in manchen Fällen vielleicht die primäre und entscheidende Rolle bei der Entwicklung dieser schweren Anämien spielt.

Wir sind hier, da die experimentelle Ergründung der Frage aus den verschiedensten Gründen ausgeschlossen erscheint, einerseits auf theoretische Erwägungen, andererseits auf praktische Beobachtungen zumal nach der therapeutischen Richtung angewiesen, und werden weiterhin sehen, wieweit es möglich ist, in dieser Frage ein Urteil abzugeben.

Bei der theoretischen Erwägung muß von vornherein betont werden, daß unzweifelhaft der Ausfall an Nährstoffaufnahme bei solcher chronischen Anacidität nicht in die erste Linie gestellt werden kann und eine etwaige Unterernährung auf keinen Fall zur Erklärung des schweren deletären Krankheitsverlaufes allein ausreicht, denn es ist durch Stoffwechseluntersuchungen ja genugsam bewiesen, daß die Verdauung und Assimilation der Eiweißstoffe im Darmkanal vollständig ausreichend besorgt werden kann auch bei gänzlicher Ausschaltung des Magensaftes.

Ebenso mag dahingestellt bleiben, inwieweit der Ausfall des Reizes, welchen normalerweise der saure Mageninhalt auf die Sekretion der Galle und des Pankreassaftes ausübt, schädlich auf die Verdauung und damit den allgemeinen Ernährungszustand einwirkt.

Bleiben wir vielmehr bei der Annahme einer toxogenen Anämie, so lassen sich meines Erachtens zwei Möglichkeiten der Entstehung von Giftstoffen bei Anacidität denken, und zwar kann erstens der Fortfall der antibakteriellen Wirkung der Salzsäure die Bildung von Giftstoffen ermöglichen.

Bekanntlich ist die Frage von der desinfizierenden Wirksamkeit der Magensekretion Gegenstand zahlreicher Arbeiten geworden, und es ist bemerkenswert, daß die Bewertung dieser Wirksamkeit seitens der einzelnen Autoren eine recht verschiedene ist, indem z. B. v. Noorden früher der Ansicht war, daß sich die desinfizierende Wirkung des Magensaftes nicht über die Grenzen des Magens selbst erstrecke, während neuerdings v. Bunge gerade in der desinfizierenden Wirksamkeit der HCl die Haupttätigkeit des Magens erblickt. Untersuchungen des Urins auf Fäulnisprodukte bei Menschen mit Anacidität haben bei v. Noorden, Kast, Strauß, Stadelmann, Wasbutzki, Baumstark verschiedene Resultate ergeben, doch scheint es mir nicht richtig zu sein, die antibakterielle Wirksamkeit des Magensaftes lediglich an den Produkten saprophytischer Entwicklung zu messen, sondern von noch größerer Bedeutung dürfte der Ausfall der Magendesinfektion dann sein, wenn z. B. von kariösen Zähnen oder anderen Reservoirs der Mundhöhle pathogene Mikroorganismen, z. B. pyogene Kokken, verschluckt werden und an den Eiweißstoffen der Ingesta geeignete Entwicklungsmedien finden. Giftstoffe, welche sich infolge derartiger Infektion während der Passage durch den Dünndarm entwickeln, dürften für den Eiweißbestand des Organismus gefährlicher sein, als manche Fäulnisprodukte, ohne daß sie jedoch mit den gebräuchlichen Methoden im Urin nachzuweisen wären.

Außer der antiseptischen Wirksamkeit der freien HCl ist bei unserer Frage zweitens zu berücksichtigen, daß bei dem Fehlen der Säure und dem Ausfall der Magenverdauung der Abbau der Eiweißmoleküle in einer Weise beeinflußt sein kann, daß nicht durchweg die physiologischen Endprodukte der Eiweißzersetzung gebildet und zur Resorption gebracht werden, sondern daneben die Umwandlung der Eiweißmoleküle infolge des Fehlens der HCl-Pepsinwirkung auf einer intermediären Stufe stehen bleibt, welche bei ihrer Resorption giftig zu wirken imstande ist. Es handelt sich dabei um eine ebenso schwierige wie weitschichtige Frage, welche hier nur angedeutet werden kann, da eine eingehende Erörterung aller hierbei einschlägigen Faktoren die ganze neuere Lehre von den Schicksalen der Eiweißstoffe berücksichtigen müßte, eine Lehre, die bekanntlich gerade in letzter Zeit Gegenstand eifrigster Diskussion geworden und noch lange nicht an ihrem Abschlusse angelangt ist.

Es genügt hier, darauf hinzuweisen, daß die Resorption des genossenen Eiweißes im Darme in den allerverschiedensten Stufen der Verdauung, ja anscheinend sogar im nativen Zustande erfolgen kann, daß ein Teil als albumoseartige Körper und wahrscheinlich ein anderer Teil als kristallinische Endprodukte zur Resorption kommt.

Diese komplizierten Verhältnisse sind, wie erst kürzlich von Umber mit Recht hervorgehoben wurde, durch einfache N-Bestimmungen im Urin resp. in den Faeces naturgemäß nicht zu ermitteln.

Da also vorläufig noch keineswegs sicher bekannt ist, in welchen quantitativen Verhältnissen beim gesunden Menschen die Produkte der Eiweißverdauung zur Resorption kommen, und in welchen Verhältnissen gewisse Stoffe, wie z. B. die Peptone, giftig zu wirken vermögen, so läßt sich einstweilen nur theoretisch und ganz im allgemeinen der Satz aufstellen, daß ein dauernder Ausfall der Salzsäureeinwirkung, zumal beim Fehlen anderer Säuren, möglicherweise den Ablauf der Eiweißumwandlung derartig zu beeinflussen vermag, daß neben den normalen Endprodukten solche Stoffe zur Resorption kommen, die quantitativ oder an und für sich toxisch zu wirken vermögen.

Aller Wahrscheinlichkeit nach dürften bei Ausfall der Salzsäurewirkung beide Faktoren, d. h. die ungehinderte bakterielle Entwicklung und die fehlerhafte Eiweißverdauung gemeinsam ihre deletäre Wirkung ausüben.

Kommt man somit auf dem Wege theoretischer Überlegungen zu dem Schlusse, daß eine Intoxikation infolge chronischen Salzsäuremangels als sehr wohl möglich anzunehmen ist, so dürfte zunächst der praktische Einwand gemacht werden, daß es erfahrungsgemäß Menschen gibt, welche an Anacidität des Magens leiden und sich dabei trotzdem völlig gesund befinden.

Dieser naheliegende Einwand verliert aber sehr viel an seiner Bedeutung, wenn man erstens ganz im allgemeinen erwägt, daß Defekte der meisten Organe von sonst gesund konstituierten Leuten oft lange ohne Schaden ertragen werden. Es ist ja bekannt, daß nahezu der ganze Magen exstirpiert werden kann, ohne daß die Operierten an Inanition oder Intoxikation sterben, indes wird darum doch wohl niemand soweit gehen, den Magen lediglich für ein indifferentes Reservoir anzusehen, ebensowenig wie man aus der Tatsache, daß beträchtliche Teile des Gehirns ohne merkliche Einbuße der geistigen und sonstigen Funktionen entfernt werden können, schließen wird, daß diese Teile schlechthin entbehrlich sind.

Wenn manche Menschen Anaciditäten des Magens ohne Schaden ertragen, so darf man daraus doch nur schließen, daß hier individuelle günstige Verhältnisse vorliegen, welche den Ausfall der Magensekretion kompensieren, die Situation ändert sich aber sofort, wenn wir uns fragen, wie solche Personen auf Anacidität reagieren, deren Organismus durch irgend ein anderweitiges Leiden geschwächt ist.

Die Gifte nun, welche sich aus den unablässig mit dem Speichel und den Speisen in den Magen gelangenden Bakterien beim Fortfall der aseptischen Säurewirkung dieses Organs weiterhin im Darmkanale entwickeln, haben in erster Linie deletäre Wirksamkeit gegenüber den roten Blutkörperchen, stellen also ausgesprochene Blutgifte dar. Nach neueren Untersuchungen von mir (Lit. Nr. 4), glaube ich aber annehmen zu müssen, daß diese Gifte unter Umständen

auch allgemeine protoplasmazerstörende Wirkung haben können, ja daß diese letztere unter Umständen vor der anämisierenden Wirkung überwiegt, so daß wir hier eine große Ähnlichkeit mit der Giftwirkung des Carcinoms (s. S. 234) haben, die sich ebenso in einem Falle in auffälliger Anämisierung, im anderen Falle wieder vorzugsweise in allgemeiner Kachexie äußert.

Hält man an der geschilderten Entstehungsweise giftiger Stoffe im Intestinaltraktus fest, so ergibt sich ohne weiteres, daß die vieldiskutierte Drüsenatrophie sowohl im Magen, wie im Darmtraktus keineswegs zum Zustandekommen der schweren Anämie nötig ist, zumal da auch bei der perniciösen Anämie infolge von Bothriocephalus latus nach W. Möller, der den Darm kurz nach dem Tode untersuchte, keine pathologischen Veränderungen der Darmschleimhaut vorhanden sind.

Daß die Drüsenatrophie der Magen- wie auch der Darmschleimhaut, da wo sie vorhanden ist, eine schwere Komplikation darstellt, ist ohne weiteres klar, und es ist die oben erwähnte Frage, ob sie vor dem Ausbruch der Anämie bestanden oder sich erst infolge der Anämie entwickelt habe, für den Verlauf des Leidens ganz gleichgültig, da unter allen Umständen durch diesen Ausfall an Drüsenfunktion die Ernährung leiden muß. Inwieweit dies tatsächlich der Fall ist, hat man durch Stoffwechseluntersuchungen zu ermitteln versucht. Indessen ist hier ausdrücklich zu betonen, daß diese Versuche nur mit leichtest verdaulichen Nahrungsmitteln wie Milch, Zucker, Schabefleisch usw. angestellt sind, so daß sich bisher nur so viel sagen läßt, daß die Ausnutzung derartiger, leicht resorbierbarer Stoffe bei diesen Kranken manchmal wenig, manchmal gar nicht beeinträchtigt ist.

So wichtig diese Tatsache für die Ernährung dieser Kranken ist, so wenig kann sie bei der Frage nach der Entstehung der Anämie verwertet werden, denn die Entwicklung der Krankheit kommt wohl kaum jemals bei einer derartigen Kost zustande, vielmehr fast immer bei unzweckmäßiger, schwer verdaulicher und auch quantitativ ungenügender Kost, so daß es klar ist, daß aus diesen Stoffwechselversuchen irgendwelche Schlüsse für die Entstehung der perniciösen Anämien auf der Basis einer Darmdrüsenatrophie nicht gezogen werden können.

Wenn Bloch gegen diese meine Ausführungen darauf hinweist, daß bei erwiesener guter Resorptionsfähigkeit des Darmes für Milch und andere leichtest verdauliche Nahrungsmittel auf der Höhe der Erkrankung der Schluß zu ziehen sei, daß im Beginne der Erkrankung wahrscheinlich auch schwerere Speisen gut verdaut worden sind, so hat er vielleicht hiermit Recht, aber es handelt sich eben bei der Entstehung dieser Anämien keineswegs um eine quantitativ verringerte, sondern um eine pathologisch veränderte Nahrungsresorption,

und die Bildung von giftigen Eiweißprodukten braucht die Resorption und Assimilation von Fett, Kohlehydraten und Eiweiß nicht eher zu alterieren, bevor eben durch die Giftwirkung eine schwere allgemeine Erkrankung und vielleicht auch lokale Drüsendegeneration hervorgerufen ist.

Den wichtigsten Schlußstein in dieser ganzen Frage des intestinalen Ursprunges der perniciösen Anämie bilden meiner Ansicht nach die Erfolge der Therapie. Nachdem zuerst von Sandoz die günstigen Erfolge einer auf Reinigung des Magendarmkanals durch wiederholte Spülungen gerichteten Therapie gezeigt waren, haben sich weiterhin durch systematische Entwicklung dieses Gedankens so vielfache Heilungen dieser Anämien erzielen lassen, daß gerade durch diese Erfolge die intestinale Entstehung über jeden Zweifel erhoben ist.

Wenn demgegenüber z. B. Bloch noch neuerdings auf Grund theoretischer Erwägungen die Entstehung dieser Anämien durch Intoxikationen vom Darmkanal vollständig negiert und dieselben auf eine „primäre asthenische Beschaffenheit des blutzellenbildenden Gewebes“ zurückführt, so halte ich diesen Rückfall in das mysteriöse Dunkel, welches die perniciöse Anämie in früherer Zeit umschwebte, für bedauerlich. Wie wir sehen werden, gibt es in der Tat Veränderungen des Knochenmarkes, welche den primären Grund der Krankheit bilden können, indes sind diese Fälle sehr selten und rechtfertigen keineswegs den Begriff der „Asthenie“.

Wenn Bloch diese Krankheiten nach dem Vorgange von Ehrlich auch heute noch für absolut unheilbar erklärt und nur Remissionen in dem Krankheitsverlaufe kennt, so muß ich es ablehnen, darüber zu diskutieren, solange er nicht eine größere Zahl derartiger Kranker nach den von mir seit längerer Zeit und wiederholt entwickelten therapeutischen Prinzipien behandelt hat. Wenn dieser und andere Autoren bei der Therapie der perniciösen Anämie nur Schonung, leichte Diät und Arsen anwenden, so werden ihre Erfolge und damit auch ihr Urteil über die Entstehung des Leidens nicht weiter gedeihen, als zu der Zeit, wo Biermer und Eichhorst nur über tödliche Ausgänge bei dieser Krankheit zu berichten wußten.

Nach allen neueren Beobachtungen werden wir nicht fehlgehen, wenn wir für die meisten Fälle die Entstehung der Anämie in der Weise erklären, wie ich dies schon vor Jahren ausgeführt habe, daß infolge von Salzsäuremangel im Magen, oft auch motorischer Schwäche desselben, ferner von chronischen Darmstörungen zunächst Giftstoffe sich entwickeln, welche zur Resorption kommen und in schleichender Weise die Blutkörperchen zerstören; daß infolge dieser Anämie und Giftwirkung in manchen Fällen eine Degeneration der Drüsenepithelien des Magens und Darmes eintritt, wodurch die Assimilation der gewöhnlichen groben Tageskost beeinträchtigt wird, daß hierdurch wiederum die Anämie verschlimmert wird, so daß sich geradezu ein Circulus vitiosus entwickelt, welcher bei einer langsamen Entwicklung des Leidens in einer immer weiter fortschreitenden schweren Anämie endigt.

wobei naturgemäß die Fähigkeit des Knochenmarkes, die Verluste an Blutzellen auszugleichen, einen sehr wichtigen Faktor bildet.

Diese erste Gruppe der perniciösen Anämien spielt insofern die Hauptrolle, als sie 1. der Zahl nach bei weitem die häufigste ist, wenigstens wenn man das hiesige Beobachtungsmaterial zugrunde legt, 2. weil gerade diese Formen verhältnismäßig günstige Chancen für die Therapie bieten. Die Entscheidung, ob ein gegebener Fall zu dieser Gruppe gehört, läßt sich nicht prima vista durch eine einmalige Untersuchung erledigen, sondern nur durch fortgesetzte Beobachtung und vor allem durch genaue Erhebung der Anamnese, worauf wir weiter unten zurückkommen werden.

In anderer Weise erklärt W. Hunter (5—7) neuerdings die Entstehung der perniciösen Anämie, indem er dieselbe ganz ausschließlich auf primäre schwere Entzündungen der Mundschleimhaut und des Zahnfleisches zurückführt.

Wie erwähnt hat W. Hunter als erster auf die Schädigung der roten Blutkörperchen aufmerksam gemacht, welche durch Resorption toxischer Stoffe vom Darm aus in der Pfortader stattfindet, und im Verfolg dieser seiner Ansicht nimmt er an, daß die Giftstoffe, welche durch schwere stomatitische Prozesse entstehen, verschluckt werden, den Magen- und Darmkanal infizieren, zur Resorption gelangen und zerstörend auf die Blutkörperchen einwirken. Gleichzeitig sollen diese Infektionsprozesse das Auftreten fieberhafter Erscheinungen bei der perniciösen Anämie erklären, und durch die Infektion der Magen- und Darmschleimhaut sollen die atrophischen Veränderungen dieser Drüsen hervorgerufen werden, welche sich bei zahlreichen Fällen perniciöser Anämie finden.

Hunter faßt demgemäß die perniciöse Anämie als eine chronische Infektionskrankheit auf, hervorgerufen durch Infektion gewisser Teile des Digestionstraktus, vor allem des Mundes, ferner des Magens und des Darmes, und er geht in diesem Gedankengang so weit, für die Therapie, neben der lokalen Behandlung des Mundes, Magens und Darmes die Anwendung eines Antistreptokokkenserum zu empfehlen.

Er folgt mit dieser Ansicht der ältesten, über diese Anämien ausgesprochenen Anschauung von Addison, welcher im Jahre 1855 die „idiopathische Anämie“ als eine infektiöse, auf Hämolysis beruhende Erkrankung beschrieb.

So interessant diese Beobachtungen über die ätiologische Rolle schwerer Stomatitiden bei der Entstehung schwerer Anämien sind, so muß ich doch aus eigener Erfahrung betonen, daß eine allgemeine, d. h. in jedem Falle zutreffende ätiologische Bedeutung diesen

Entzündungen hierbei nicht zugemessen werden kann, da mir bei eigenen zahlreichen Beobachtungen auf diesem Gebiete bisher doch nur sehr wenig Fälle begegnet sind, bei denen eine nennenswerte primäre Stomatitis bestanden hätte, da ferner die sekundären entzündlichen Veränderungen an der Magen- und Darmschleimhaut, wie wir sahen, vollständig fehlen können, und da schließlich perniciöse Anämien vorkommen, die überhaupt nicht auf intestinaler Intoxikation oder Infektion beruhen.

Unzweifelhaft begünstigen ulcerative Stomatitiden, aber auch schon kariöse Zerstörungen der Zähne und überhaupt Unreinlichkeiten der Mundhöhle die Entstehung von Fäulnis- und anderen Ptomainen im Darmkanal, doch gibt es zahlreiche Fälle von enterogener perniciöser Anämie, bei denen die Mundhöhle durchaus intakt befunden wird, und es ist bei vorgeschrittenen Fällen immer die Möglichkeit vorhanden, daß die Stomatitiden, wo sie gefunden werden, erst sekundär infolge der allgemeinen Prostration und im Anschlusse an Blutungen im Zahnfleische entstanden sein können, eine Ansicht, der sich auch H. Strauß anschließt.

In kurzen Worten läßt sich der Unterschied unserer oben entwickelten Anschauung über die enterogene Entstehung perniciöser Anämien gegenüber der Hunterschen dahin präzisieren, daß nach der ersteren die Intoxikation, d. h. die intestinale Giftbildung, nach der zweiten die Infektion, d. h. die anatomisch nachweisbare Entzündung mit allen Folgeerscheinungen der Krankheit zugrunde gelegt wird.

Während H. Strauß die enterogene Entstehung schwerer Anämien nur für einzelne seltene Fälle zugibt, schildert v. Hößlin zwei Fälle, welche alle Kriterien des intestinalen Ursprunges aufweisen, und Krokiewicz schließt sich auf Grund analoger Beobachtungen vollständig den von mir entwickelten Anschauungen an. Auch Faber und Bloch nehmen intestinale Giftbildung ohne notwendig vorhandene anatomische Veränderungen des Intestinaltraktus an.

Scott Warthin läßt es unentschieden, ob die, die Hämolysis bei perniciöser Anämie bedingenden Gifte durch Infektion oder Autointoxikation entstehen. Er nimmt an, daß diese Giftwirkungen nicht auf das portale System (Hunter) beschränkt sind, sondern daß die Gifte stimulierend auf die Phagocyten der Milz, Lymph- und Blutgefäßdrüsen, sowie auch des Markes wirken und eine gegen die Norm quantitativ gesteigerte Hämolysis in diesen Organen bewirken. Er nimmt an, daß es sich um Toluylendiaminbildung handelt, welche cyklische intermittierende hämolytische Wirkungen ausübt. Das lym-

phoide und megaloblastische Knochenmark sind auch nach diesem Autor nur Kompensationserscheinungen, Zeichen gesteigerter Aktivität.

Syllaba nimmt ebenfalls an, daß die perniciöse Anämie auf der Wirkung eines hämolytischen Giftes unbekannter Natur beruht, welches innerhalb der Blutgefäße blutkörperchenlösend wirkt. Über den Ort der Bildung dieses Giftes spricht sich dieser Autor nicht aus, er verweist auf den Kampf zwischen gesteigerter Hämatopoese im Marke und gesteigerter Hämolyse in der Zirkulation.

---

2. Durch chronische Blutungen können perniciöse Anämien in der Weise entstehen, wie wir es beim Anchylostomum als wahrscheinlich annehmen mußten.

Es handelt sich bei dieser Gruppe um chronische Blutungen, welche, an und für sich geringfügig, dadurch in schwerster Weise schädigend einwirken, daß sie lange Zeit unablässig wiederholt zustande kommen und somit eine fortlaufende Schädigung des Blutsystems bilden, wie dies auch die an und für sich kleinen, aber auf die Dauer verhängnisvollen Blutverluste bedingen, welche die Anchylostomen in der Dünndarmschleimhaut bewirken.

Die wichtigste Rolle spielen unzweifelhaft Blutungen aus dem Magen, welche bei dem Bestehen eines okkulten Ulcus ventriculi, aber auch bei Katarrhen der Schleimhaut mit hämorrhagischen Erosionen nicht selten Monate und Jahre hindurch bestehen und darum der Aufmerksamkeit entgehen, weil die Lokalsymptome gar nicht oder nur geringfügig ausgebildet sind, und weil die kleinen Blutungen in den Faeces makroskopisch gar nicht und auch mikroskopisch-chemisch nur schwierig zu entdecken sind. Ebenso können aus chronischen Darmulcerationen langdauernde Blutungen entstehen, ja selbst hämorrhoidale Blutungen können, wie Ewald neuerdings zeigte, durch ihre lange Dauer zu perniciöser Anämie führen.

Außer am Verdauungsapparat dürften vielleicht chronische Blutungen aus der Uterusschleimhaut bei Katarrhen und Myomen des Uterus, noch seltener Blutungen aus der Schleimhaut der Nase und der Luftwege in Frage kommen. Die Entstehung dieser Anämien läßt sich noch heute zum Teil in der Weise erklären, wie dies zuerst von Eichhorst geschah, daß nämlich bei Menschen, welche chronisch kleine Quantitäten Blut verlieren und deren Konstitution schwächlich ist, schließlich ein Zeitpunkt eintritt, wo die regenerative Fähigkeit der blutbildenden Organe insuffizient wird, wo das Defizit der roten Blutkörperchen quantitativ und qualitativ ungenügend ersetzt und hierdurch der ganze Zustand progressiv verschlimmert wird. Diese Erklärung

kann im allgemeinen auch nach unseren heutigen Kenntnissen von der Blutbildung als durchaus zu Recht bestehend angesehen werden.

Außer dieser einfachen Erklärung der Entwicklung schwerer Anämien nach chronischen Blutungen kommen aber bei den meisten dieser Kranken, die an intestinalen Blutungen leiden, die auf S. 310 besprochenen toxischen Wirkungen hinzu, so daß sich hier mehrere Schädlichkeiten summieren, wodurch naturgemäß die anämisierende Wirkung gesteigert wird.

Charakteristisch für die perniciöse Anämie dieser Gruppe ist wie bei allen diesen Formen die große Tenacität der fehlerhaften Blutmischung, die hier nicht wie bei einfachen posthämorrhagischen Anämien alsbald schwindet, sobald die Blutung gestillt ist, sondern mit all den oben geschilderten schweren Symptomen von seiten der verschiedenen Organe bestehen bleibt.

3. Erkrankungen des Knochenmarkes können in einzelnen Fällen ebenfalls das Bild der perniciösen Anämie erzeugen. Zuerst ist dies von Ehrlich und P. Grawitz bei Sarkomatose des Knochenmarkes gefunden worden. Später haben andere Autoren wie Lazarus, Ebstein, Rindfleisch bei ausgebreiteter Geschwulstbildung im Knochenmarke schwere Anämien beobachtet. Auch ein Fall von v. Leube aus der neuesten Zeit über eine eigentümliche, rapid zum Tode verlaufende schwere Anämie, bei welcher im Knochenmarke zahlreiche mit eitriger Schmelzung einhergehende Entzündungsherde gefunden wurden, dürfte hierher zu zählen sein.

Derartige Knochenmarkserkrankungen erzeugen nun allerdings nicht das reine Bild der chronischen, sehr langsam verlaufenden perniciösen Anämie, sondern verlaufen in der Regel unter stürmischen Erscheinungen, und besonders fehlt hier, worauf Leube ausdrücklich aufmerksam macht, eine charakteristische Erscheinung der vermehrten Blutkörperchenzerstörung, nämlich die Siderose der Leber.

Außerdem kommen im Gegensatze zur perniciösen Anämie, bei welcher die Leukocyten auf der Höhe der Erkrankung stets vermindert sind, bei diesen Knochenmarkserkrankungen Vermehrungen der Leukocyten vor, und dabei werden atypische Formen, wie einkernige Zellen mit neutrophiler Körnung und große Einkernige mit homogenem Protoplasma gefunden, welche auf eine direkte Reizung des Knochenmarkes hinweisen und bei einfacher perniciöser Anämie niemals, wenigstens bei Erwachsenen, vorkommen.

Wenn man diese Knochenmarkserkrankungen infolge von Geschwulstbildung oder osteomyelitischer Natur wohl meistens auf Grund der allgemeinen Untersuchung und des Blutbefundes wird erkennen und von

den gewöhnlichen Formen der perniciösen Anämie unterscheiden können, so bleiben doch andere chronische, durchaus unter dem Bilde der perniciösen Anämie verlaufende Fälle übrig, bei welchen man an eine pathologische Veränderung des Knochenmarkes als Grundlage des ganzen Leidens denken muß.

Die frühere Ansicht von Ehrlich, wonach die perniciöse Anämie durch eine primäre megaloblastische Degeneration des Knochenmarkes hervorgerufen werde, als deren Folge die morphologischen und numerischen Veränderungen der zirkulierenden Erythrocyten anzusehen seien, ist in der späteren Bearbeitung dieser Frage von Ehrlich-Lazarus dahin modifiziert worden, daß nach dem Vorgange von E. Neumann jede lymphoide Umwandlung des Markes als ein sekundärer Prozeß, als ein Versuch des Organismus anzusehen ist, die Verluste des Blutes infolge irgendwelcher anämisierender Einflüsse auszugleichen.

Ehrlich-Lazarus nehmen nun an, daß bei der perniciösen Anämie Gifte unbekannter Natur und Herkunft das primär Wirksame sind, daß aber die megaloblastische Umwandlung des Knochenmarkes nicht eine graduelle Verschiedenheit der Reaktion des Markes darstellt, in dem Sinne, daß auf leichte Giftwirkungen einfach erythroblastisch-lymphoides Mark, bei starker Giftwirkung megaloblastisches Mark sich entwickelt, sondern sie führen diese letzteren auf eine ganz spezifische, von anderen Giftwirkungen qualitativ unterschiedene Giftwirkung zurück, welche demgemäß ätiologisch und anatomisch die perniciöse Anämie völlig aus dem Gebiete der bekannten sekundären Blutgiftanämien heraushebt.

Bei dieser Anschauung ist zunächst das Zugeständnis, daß die Markveränderungen nicht das Primäre, sondern die Folgen einer Giftwirkung sind, von Bedeutung. In dieser Beziehung stimmen die Anschauungen dieser Autoren mit den unsrigen und denen der meisten Kliniker überein, nur daß wir nach den neueren klinischen Forschungen uns heute mit größerer Sicherheit über die Entstehung der wirksamen Giftstoffe aussprechen können.

Der andere Punkt aber, welcher die megaloblastische Entartung des Markes anbetrifft, kann schon aus dem einfachen Grunde nicht aufrecht erhalten werden, weil ein wirklich ausgesprochener derartiger Typus des Markes nur in den seltensten Fällen vorhanden sein dürfte. Es ist hierbei zu berücksichtigen, daß erstens Megaloblasten in jedem Knochenmarke (s. S. 103) vorkommen, daß sie also keinen an und für sich anormalen Typ der Blutzellenregeneration bilden, daß zweitens, wie ich aus mehreren eigenen Beobachtungen am lymphoiden Marke von perniciös Anämischen mit voller Sicherheit behaupten kann, ein auffälliges

Prävalieren dieser Typen keineswegs in diesen Fällen vorhanden war, und drittens, daß ausgesprochene perniciöse Anämien vorkommen, bei welchen überhaupt keine lymphoide, mithin auch keine megaloblastische Umwandlung des Markes zustande kommt, trotzdem im Blute die schwersten, zum Tode führenden degenerativen Veränderungen der Erythrocyten vorhanden sind.

Diese Fälle von mangelnder oder unvollkommener Reaktion des Knochenmarkes, welche Ehrlich selbst zuerst beschrieben und als „Knochenmarksaplasie" bezeichnet hat, bilden für diesen Autor und Lazarus, wie sie selbst zugeben, eine Schwierigkeit, die sich nicht mit ihrer Anschauung über die Entstehung der perniciösen Anämie vereinigen läßt.

Für denjenigen, welcher im Sinne unserer Anschauungen die Knochenmarksveränderungen ausschließlich als graduell verschiedene reparatorische Reaktionen der Blutmatrix ansieht, ergibt sich aus den verschiedenen Markbefunden lediglich die klinisch äußerst wichtige Erkenntnis, daß in einem Falle vielleicht die sämtlichen langen Röhrenknochen lymphoid metaplasiert sind, mithin die reparatorische Tätigkeit aufs höchste entwickelt gewesen ist, wobei ein größerer Reichtum an Megaloblasten nur die übermäßige und überstürzte Regeneration verrät. In einem anderen Falle findet man nur stärkere lymphoide Entwicklung in einigen epiphysären Gebieten der langen Knochen, mithin nur eine geringe reaktive Tätigkeit des Markes, und wieder in anderen Fällen zeigen die Röhrenknochen ein reines Fettmark, also völliges Versagen der Reaktion an diesen Knochen. (Vgl. Taf. IV, Fig. 1 u. 2.)

Weshalb in diesen letzteren Fällen jede Reaktion des Markes dieser Knochen trotz starker Giftwirkungen und Blutdegenerationen fehlt, ist bisher durch anatomische Untersuchungen des Markes selbst, sowie der zu- und abführenden Gefäße, wodurch in erster Linie dies merkwürdige Verhalten zu erklären sein müßte, nicht entschieden worden. Unzweifelhaft bildet dieses Ausbleiben der Markregeneration ein fatales Ereignis und dürfte in vielen Fällen den tödlichen Ausgang verschulden, wie ich mich selbst bei einigen Beobachtungen aus den letzten Jahren überzeugt habe.

Es ist hierbei aber zu bemerken, daß derartige Aplasien der langen Knochen noch nicht ohne weiteres den Schluß auf allgemeine Reaktionslosigkeit des Markes zulassen, da das Lymphoidmark in den platten, dicken und kurzen Knochen gleichzeitig durchaus reichlich entwickelt sein und funktionieren kann, so daß für normale Verhältnisse der tägliche Verbrauch von roten Zellen durchaus gedeckt werden könnte und nur die enormen

Anforderungen, welche infolge der unablässigen, massenhaften Zerstörung von Erythrocyten an die Neubildung gestellt werden, nicht gedeckt werden können.

Angesichts dieser Verhältnisse halte ich es auch nicht für richtig, von „aplastischer Anämie“ zu sprechen, wie dies neuerdings Pappenheim, von anatomischen Erwägungen ausgehend, tut, denn das Primäre der Anämie ist in diesen Fällen, wo in den Knochen keine aktiven, weiter unten näher zu besprechenden Veränderungen, sondern lediglich partiell mangelnde Reaktionen des Markes vorhanden sind, unter allen Umständen die Giftwirkung auf das zirkulierende Blut, denn die Aplasie des Markes führt nicht zu degenerativen Veränderungen der Erythrocyten, sondern spielt nur für den späteren Verlauf einer irgendwie entstandenen Anämie eine wichtige Rolle. Die Entwicklung einer Anämie aus einer einfachen Aplasie, d. h. einer allgemeinen funktionellen Reaktionslosigkeit des gesamten Markes, dürfte wohl kaum vorkommen und ist jedenfalls bis jetzt noch von niemand anatomisch nachgewiesen worden.

Viel wichtiger dagegen sind für diese Frage ausgebreitete anatomische, auf chronischen Entzündungen beruhende Veränderungen des Knochenmarkes. Schon oben wurde darauf hingewiesen, daß die konstitutionelle Syphilis von manchen Autoren als ein wichtiger Faktor dieser Krankheit angesehen wird, und F. Müller hat darauf hingewiesen, daß es stets ganz alte Prozesse luetischer Natur waren, bestehend in narbigen Veränderungen verschiedenster Organe, welche sich bei der Sektion einzelner Fälle von perniciöser Anämie nachweisen ließen.

Ich habe zuerst betont, daß man hierbei an sklerosierende Prozesse im Knochenmarke denken muß, da einerseits, wie oben ausgeführt wurde, andere Knochenmarkserkrankungen, wie Sarcom und Osteomyelitis, ein ähnliches Bild wie bei perniciöser Anämie hervorrufen können, und da andererseits das Skelett notorisch sehr häufig Sitz syphilitischer Prozesse ist.

Im Laufe der letzten Jahre habe ich ein besonderes Augenmerk auf die Blutveränderungen bei solchen Patienten gelegt, welche deutliche Veränderungen an den Knochen infolge von tertiärer Syphilis zeigten, bei welchen besonders die bekannten Auftreibungen und narbigen Einziehungen an den Tibien und auch an den Schädelknochen nachweisbar waren. Zum Teil konnte bei diesen Patienten intra vitam eine Veränderung in der Struktur der Knochen durch das Röntgenbild nachgewiesen werden, wobei sich eine deutliche Verdickung der kompakten Substanz, eine chronische Ostitis und Periostitis mit dem Aus-

gange in Eburnation nachweisen ließ. Zum Teil konnte bei der Sektion die Veränderung an den Knochen direkt beobachtet werden, wobei sich eine starke Verringerung der Marksubstanz gegenüber der Rinde in deutlichster Weise zeigte.

Ich habe bei einer Reihe von Fällen versucht, an einzelnen Knochen, z. B. den Rippen, das Knochenmark künstlich auszuschwemmen und durch quantitative Bestimmungen einen Vergleich zwischen dem Gehalte an Mark in den Knochen verschiedener Leichen zu gewinnen, indes ergibt sich hier eine Reihe technischer Schwierigkeiten, so daß die Resultate, zu welchen ich gelangt bin, nicht als einwandsfrei bezeichnet werden können.

Immerhin ist der Unterschied zwischen der Entwicklung des Markes in den sklerosierten Knochen derartiger Fälle von Syphilis gegenüber dem in gesunden Knochen in vielen Fällen so in die Augen fallend, daß man auf eine genaue quantitative Bestimmung wohl verzichten kann.

Untersucht man nun von derartigen Kranken mit tertiärer ausgeheilter Knochensyphilis das Blut, so fällt in fast allen Fällen eine beträchtliche anämische Veränderung auf, welche ihren Ausdruck in einer Herabsetzung der Zahl der roten Blutkörperchen und der Bildung von Poikilocyten findet. Diese wiederholten Beobachtungen machen es sehr wahrscheinlich, daß chronische, mit Schwund des Markes einhergehende sklerosiernde Prozesse am Knochenmarke einen direkt ungünstigen Einfluß auf die Blutbildung ausüben, und zwar nicht nur in quantitativer Beziehung, sondern auch in bezug auf die Konstitution der roten Blutkörperchen selbst, und es ist ohne weiteres klar, daß, wenn bei derartigen Personen irgendwelche besonderen Anforderungen an die Blutbildung, z. B. durch gesteigerte Oxydation infolge starker körperlicher Arbeit, oder wenn irgendwelche anämisierende Einflüsse hinzukommen, sehr leicht das Bild einer schweren und hartnäckigen Anämie entstehen kann.

Seit acht Jahren beobachte ich einen Postbeamten, welcher wiederholt mit den Zeichen schwerster Anämie im Charlottenburger Krankenhause behandelt wurde. Bei der ersten Aufnahme zeigte sich bei dem extrem anämischen Patienten ein spezifisches Gewicht des Blutes von 1032,5, die Zahl der roten Blutkörperchen betrug 0,8 Mill. Es bestand eine hochgradige Poikilocytose, und im übrigen fanden sich die bekannten Erscheinungen der perniciösen Anämie, bestehend in allgemeiner Kraftlosigkeit, leichten Ödemen, und auch vereinzelte Augenhintergrundsblutungen waren vorhanden. Bei diesem Patienten ließen sich Zeichen alter ausgeheilter Syphilis mit Sicherheit nachweisen. Auch bestanden Veränderungen an einzelnen langen Röhrenknochen; dagegen fehlten vollständig die Zeichen intestinaler Intoxikation, die oben ausführlich erörtert sind. Aus diesen Gründen schloß ich auf eine osteogene Entstehung der perniciösen Anämie, wobei der sehr schwere Dienst des Kranken anscheinend eine disponierende Rolle spielte.

Es wurden neben sorgfältiger Ernährung große Dosen von Jod angewandt, und nach einigen Wochen konnte der Patient so weit gebessert das Krankenhaus verlassen, daß er seinen Dienst, allerdings mit einiger Schonung, wieder übernehmen konnte.

Ich habe ihn dann wiederholt zu untersuchen Gelegenheit gehabt und gefunden, daß die Blässe dauernd bestehen blieb, im übrigen aber das Allgemeinbefinden ein zwar wechselndes, aber doch gutes war, so daß er bis heute leichten Dienst mit geringen Unterbrechungen versehen konnte.

Der Blutbefund hat sich nicht bis zur Norm zurückgebildet, doch sind die Poikilocyten im weiteren Verlauf fast gänzlich geschwunden, das spezifische Gewicht hat sich gehoben, kurz, es besteht eine mäßige Anämie, welche den Mann nicht hindert, seine Arbeit zu leisten, welche aber sofort schwerer wird, wenn ungünstige äußere Verhältnisse auf ihn einwirken.

Nach diesem ganzen Verlaufe halte ich hier eine intestinale Ursache der Anämie für ausgeschlossen und eine osteogene Grundlage in dem Sinne für vorliegend, daß die blutbildende Tätigkeit des Knochenmarkes durch anatomische Veränderungen des Skelettes herabgesetzt ist.

Interessant ist, daß im Laufe der Jahre wohl durch kompensatorische Markfunktion anderer, als der Röhrenknochen eine ganz leidliche Blutbeschaffenheit sich ausgebildet hat.

Eine andere Beobachtung aus der letzten Zeit hat mich in dieser Ansicht bestärkt. Es handelt sich um ein 42jähriges Mädchen, welches wegen heftiger Bronchitis zur Aufnahme kam und außerdem eine strahlige Narbe an der Stirn, partielle Lähmung des rechten Okulomotorius, und zwar des Sphincter iridis und Parese des Levator palpebrae superioris aufwies, außerdem zahlreiche Leukodermflecke und Drüsenschwellungen besaß. Anamnestisch ließ sich nichts Sicheres über die Akquisition der syphilitischen Infektion ermitteln.

Diese Kranke nun zeigte sehr starke Verdickungen und unregelmäßige höckerige Oberfläche beider Tibiae und Femora, die völlig unschmerzhaft waren. An den Röntgenbildern sah man sehr deutlich, daß es sich bei dieser Kranken auch an den Tibien und Fibulis um hochgradige Verdickungen des Periosts handelte, die an einigen Stellen die Dicke von fast 1 cm erreichten, und man konnte aus der Härte der Knochenoberfläche, sowie aus der stellenweise tiefen Schattierung der Röntgenbilder wohl sicher schließen, daß es sich um eine chronische Ostitis und Periostitis mit dem Ausgange in Eburnation handelte.

Sehr bemerkenswert war das Verhalten des Blutes bei der Kranken, welche trotz des völligen Schwindens der Bronchitis und trotz einer Körpergewichtszunahme von 10 Pfund dauernd etwas kachektisch aussah. Das Blut enthielt 17,84 % Trockensubstanz und 10,23 % Trockensubstanz des Serum, 3,6 Millionen rote Blutkörperchen, welche eine auffällige Poikilocytose, einzelne Makrocyten und ganz spärliche kernhaltige Formen normaler Größe zeigten. Unter den Leukocyten fanden sich auffällig viele eosinophile Zellen und große, schwach färbbare Formen mit gelapptem, sehr chromatinarmem Kerne.

Die Zusammensetzung des Blutes war, da sich eine frische Organveränderung nicht nachweisen ließ, um so auffälliger, als sie bei längerer Beobachtung gar keine Tendenz zur Besserung zeigt, während bei gewöhnlicher sekundärer Anämie die morphologischen Veränderungen bei einer so mäßigen Verdünnung des Blutes, wie sie 17,84 % Trockensubstanz entspricht, sehr selten so ausgesprochen sind, wie hier und jedenfalls bei fortschreitender allgemeiner Besserung sehr bald schwinden. Ich möchte

glauben, daß diese Anämie auf die chronische Knochenveränderung zu beziehen war und vielleicht als ein Frühstadium wirklicher progressiver perniciöser Anämie aufzufassen ist.

Diese Beobachtungen sprechen dafür, daß Beeinträchtigungen des Knochenmarkes ohne weitere anämisierende Ursachen eine mehr oder minder ausgesprochene Verarmung des Blutes an Erythrocyten bedingen können. Ist aber das Mark in sehr großer Ausdehnung vernichtet, wie bei dem bekannten Falle von Nothnagel, so sind die Erythrocyten nicht nur der Zahl nach verringert, sondern auch morphologisch verändert (Poikilicytose) und hämoglobinarm.

Da es sich in praxi naturgemäß viel häufiger um Funktionsstörungen des Markes von geringeren Dimensionen handelt, so ist gerade unsere erste Beobachtung sehr charakteristisch, da dieser Mann zu Zeiten völliger Ruhe imstande war, normale Erythrocyten, wenn auch anscheinend in geringerer Menge, zu produzieren, während bei den Anstrengungen des Dienstes augenscheinlich der Verbrauch der Zellen nicht genügend gedeckt wurde, so daß die Blutbildung quantitativ und qualitativ insufficient wurde.

Resümieren wir, so ist nach all diesen Untersuchungen anzunehmen, daß das Knochenmark bei der **Entstehung** perniciöser Anämien eine doppelte Rolle spielen kann:

1. eine aktive Rolle dadurch, daß infolge entzündlicher Prozesse eine progrediente Degeneration der Erythrocyten eintritt;
2. eine passive Rolle dadurch, daß in dem pathologisch veränderten Marke die Neubildung der Erythrocyten mit dem Verbrauche nicht gleichen Schritt hält, daß infolgedessen zuerst eine quantitative Verarmung des Blutes an Zellen eintritt und weiterhin auch die Bildung der Zellen selbst eine krankhafte wird.

Für **den Verlauf** dieser wie auch leichterer Formen von Anämie spielen die reparatorischen lymphoiden Umwandlungen des Fettmarkes eine wichtige Rolle, insofern sie in ganz verschiedener Ausdehnung beobachtet werden, manchmal auch in den Extremitätenröhrenknochen ganz fehlen können. Die Ansicht von Engel, daß bei derartigen Reaktionslosigkeiten keine pathologischen Zellformen auftreten, sondern die roten Blutkörperchen nur quantitativ abnehmen, läßt sich in dieser Allgemeinheit nicht aufrechterhalten.

Aus einem größeren oder geringeren Gehalte des Lymphoidmarkes an Megaloblasten lassen sich keine differentiellen Merkmale für die Genese dieser Anämien entnehmen.

4. Die Gravidität. Schon vor der ersten Publikation von Biermer wurden von Gusserow u. a. Fälle schwerster Anämie im Verlaufe der Schwangerschaft beobachtet, und es hat sich seitdem die Ansicht erhalten, daß unter dem Einfluß der Gravidität perniciöse Anämien entstehen können.

Die Kasuistik aus den letzten Jahren ist in bezug auf diese Komplikation der Gravidität sehr spärlich, und eine befriedigende Erklärung des Zustandekommens der schweren Anämien infolge der Gravidität ist bisher von niemand gegeben worden. Zweifellos sind diese Fälle verhältnismäßig sehr selten, denn weder in den Mitteilungen von gynäkologischer Seite, noch aus den inneren Kliniken sind seit der Entwicklung der modernen Hämatologie einwandfreie Untersuchungen über diese Form der perniciösen Anämie beigebracht worden, und mir persönlich ist bisher noch niemals ein Fall von perniciöser Anämie bei einer Gravida zur Beobachtung gekommen.

Übersieht man die ältere Kasuistik von Gusserow, so findet man, daß in den meisten Fällen neben der Gravidität solche Momente schädigend eingewirkt haben, welche unzweifelhaft anämisierend wirken, nämlich Blutungen, chronische Magen- und Darmstörungen, ungenügende Ernährung, besonders Mangel an Fleischnahrung, allgemeine Erschöpfungen etc., so daß es sehr zweifelhaft erscheinen muß, ob die damals beobachteten Fälle wirklich auf die Gravidität zurückzuführen sind, oder ob sie nicht vielmehr in derselben Weise durch chronische Blutungen oder Autointoxikation vom Darme entstanden sind, wie wir das bei der ersten und zweiten Gruppe sahen, wobei die Raum beschränkende Wirkung des graviden Uterus auf die Eingeweide die Kotstauung im Darme und das Zustandekommen von vermehrter Fäulnis im Darme begünstigt haben mag.

Es verdient hervorgehoben werden, daß nach Mitteilungen von Stieda in manchen Fällen die künstliche Unterbrechung der Schwangerschaft einen heilenden Einfluß auszuüben vermag. Immerhin ist es fraglich, ob man heute noch berechtigt ist, die Schwangerschaft als ein besonderes, zur Anämie führendes Moment gelten zu lassen.

5. **Hygienische Schädlichkeiten** verschiedener Natur können ohne Zweifel den Ausbruch der Krankheit veranlassen, und zwar ist es besonders die ungenügende und unzweckmäßige Ernährung, welche bei den Angehörigen der niederen Stände, zumal den Frauen, einen wichtigen Faktor bildet. Außerdem ist aber auch der dauernde Aufenthalt in ungesunder Luft, ferner allgemeine Erschöpfung, wie das Überstehen häufiger Schwangerschaften, langdauerndes Stillen etc. in der Ätiologie hervorzuheben. Neuerdings ist von Curtin u. a. beobachtet worden, daß sich unmittelbar nach einem allgemeinen Shok, z. B. nach schwerer

Verletzung, nach Eisenbahnunglück, eine progressive perniciöse Anämie entwickeln kann.

In den höheren Ständen liegen die Schädigungen häufig mehr auf dem psychischen Gebiete, und man sieht z. B. eine so schwere Anämie gelegentlich sich bei Frauen entwickeln, die neben intensiver geistiger Arbeit es auch körperlich den Männern gleichzutun streben, sich ohne Rücksicht auf ihr körperliches Befinden, z. B. auf bestehende Menstruation, Strapazen zumuten, welche das gewöhnliche Maß weiblicher Leistungsfähigkeit überschreiten.

Eine sichere Erklärung für das Zustandekommen der Anämie im Gefolge dieser Schädlichkeiten, welche schon von Eichhorst besonders hervorgehoben wurden, ist heute wenigstens zum Teil möglich. Schon oben (S. 242) wurde gezeigt, daß eine qualitativ und quantitativ ungenügende Ernährung einen anämisierenden Einfluß ausübt, und es ist nicht schwer zu verstehen, daß bei jahrelanger Schädigung durch Unterernährung schließlich ebenso eine Insufficienz in der Blutbildung eintritt, wie nach chronischen kleinen Blutungen, zumal wenn große Anforderungen an die Leistungsfähigkeit des Körpers gestellt werden.

6. Chronische Giftwirkungen. Viel leichter verständlich ist die Entstehung perniciöser Anämien durch lang fortgesetzte, tägliche Aufnahme kleiner, die Blutkörperchen zerstörender Giftmengen durch die Atmungs- oder Verdauungswege, wobei sich in derselben Weise eine perniciöse Anämie entwickeln kann wie bei den geschilderten Autointoxikationen vom Darme. Es tritt auch hier bei solchen Individuen, welche eine herabgesetzte Widerstandsfähigkeit des Blutes resp. mangelnde Regenerationsfähigkeit aufweisen, eine Unterbilanz in der Blutbildung auf infolge des unablässigen Zugrundegehens der Zellen und des mangelhaften Wiederersatzes derselben, so daß das Defizit in der Zirkulation allmählich immer größer wird und schließlich diejenige fehlerhafte Richtung in der Blutbildung auftritt, welche wir als hauptsächliches Charakteristikum der perniciösen Anämie ansehen müssen.

Von solchen Giften erscheinen mir in praktischer Beziehung am wichtigsten zu sein das Kohlenoxyd, welches z. B. bei Plätterinnen jahrelang entweder durch die fortwährend wechselnde Erhitzung der Plättbolzen im Kohlenfeuer oder durch die Anwendung von Gas bei der Erhitzung der Plätteisen zur Wirkung gelangt und bei disponierten Individuen dadurch besonders schädigend wirkt, daß häufig in den Plättstuben eine durchaus ungenügende Ventilation herrscht.

Von anderen Giften kommen wahrscheinlich das Blei und vielleicht auch Arsenik in Frage, von denen das erstere außerordentlich häufig als gewerbliches Gift in zahllosen Betrieben und Beschäftigungen aufgenommen wird.

Vielleicht gehört auch das Morphium zu diesen Giften, da man bei langjährigen Morphinisten oft auffällig schwere Anämien entstehen sieht, ohne daß organische Erkrankungen nachweisbar wären.

Der Krankheitsverlauf.

Nach diesen Auseinandersetzungen über die Ätiologie kommen wir zu dem Schlusse, daß die perniciöse Anämie keiner einheitlichen Ursache ihre Entstehung verdankt, daß es verschiedenartige Schädlichkeiten gibt, welche zu so schweren Blutveränderungen führen können und daß es vorzugsweise, wenn nicht ausschließlich Giftstoffe sind, welche chronisch hämolytisch wirken und bei disponierten Menschen den geschilderten progredienten Charakter der Anämie mit allen Folgeerscheinungen von seiten der stabilen Organe bewirken. Daß diese Disposition einerseits in einer mangelhaften Resistenz der zirkulierenden Zellen selbst, andererseits bei gewissen Fällen in funktionellen oder anatomischen Veränderungen des Knochenmarks zu suchen ist, wurde oben ausführlich geschildert.

Wie wir nun weiterhin sehen werden, ist es gerade durch die neueren ätiologischen Forschungen gelungen, eine rationelle, d. h. auf die Beseitigung der hämolytisch wirkenden Giftstoffe gerichtete Therapie dieser Anämien zu inaugurieren und umgekehrt wiederum durch die hierbei gewonnenen Erfolge die Richtigkeit der Anschauungen über die Genese der Krankheit zu verifizieren. Es bietet danach der Verlauf dieser Erkrankungen nicht mehr das trostlose Bild, wie früher, als man in den Theorien über eine hypothetische primäre Markerkrankung als Grundlage des Leidens befangen war.

Die Symptomatologie dieser Anämien ist im allgemeinen die gleiche, mögen die veranlassenden Schädlichkeiten auch verschiedene sein, der Verlauf ist aber natürlich ein sehr verschiedener, insofern er von der primären schädigenden Ursache einerseits und von Regenerationsfähigkeit des Blutes andererseits abhängt.

Der Krankheitsverlauf gestaltet sich in den günstig verlaufenden Fällen, welche noch in einem solchen Stadium der Krankheit in die Behandlung kommen, wo eine Wiederherstellung möglich ist, d. h. die Blutveränderungen und Degenerationen der inneren Organe noch nicht derartig weit fortgeschritten sind, daß der Tod unausbleiblich ist, derartig, daß zunächst das subjektive Befinden sich bessert, die Kranken sich kräftiger fühlen, der Appetit wiederkehrt, die Verdauung sich bessert, die Urinmenge entsprechend der erhöhten Nahrungsaufnahme steigt und, wie schon erwähnt, die Indikanausscheidung zurückgeht.

Nachdem die anfangs vorhandenen Ödeme geschwunden sind, bieten die Bestimmungen des Körpergewichtes einen guten Anhaltepunkt für die Besserung des Allgemeinbefindens. Die Blutbefunde dagegen ändern sich meistens in den ersten Wochen der Krankheit so gut wie gar nicht, und erst allmählich bei deutlicher fortschreitender allgemeiner Rekonvaleszenz treten Veränderungen derartig auf, daß die degenerativen Erscheinungen, besonders die Poikilocyten und die körnige Degeneration schwinden und die normalen Formen mehr in den Vordergrund treten, während die polychromatophilen Zellen noch lange bestehen bleiben. In manchen dieser Fälle finden sich kernhaltige Zellen normaler Größe in den ganzen ersten Wochen des Krankheitsverlaufes. Indessen habe ich auch günstig verlaufende Fälle gesehen, bei welchen diese Produkte stärkerer regenerativer Tätigkeit des Knochenmarkes so gut wie gar nicht vorhanden waren.

Auch das Verhalten der Leukocyten ist zu berücksichtigen, da auf der Höhe der Erkrankung und bei den ungünstig verlaufenden Fällen eine Verringerung der Leukocyten vorhanden zu sein pflegt, während sie in der Rekonvaleszenz in stärkerer Zahl auftreten und manchmal eine erhebliche Leukocytose den Beginn der Besserung einleiten kann, wie von Noorden beobachtet hat.

Immer ist daran festzuhalten, daß diese Blutbefunde in der ersten Zeit der Behandlung mit Vorsicht aufzufassen sind. Denn wie trügerisch die exakten Zählungen und Messungen sein können, zeigt die erwähnte Tatsache, daß durchgehends in der ersten Behandlungszeit das Blut infolge der vermehrten Nahrungs- und Flüssigkeitsaufnahme eine Verdünnung, d. h. eine Zunahme des Wassergehaltes zeigt.

Bei fortschreitender Besserung nimmt die Trockensubstanz im Blute und das spezifische Gewicht dauernd zu, die pathologischen Zellformen schwinden mehr und mehr, und es besteht schließlich ein nach jeder Richtung völlig normaler Blutbefund.

Rückfälle.

Diese Schilderung des Krankheitsverlaufes würde aber unvollständig sein, wenn man nicht eines Vorkommnisses gedächte, welches bei der ganzen Beurteilung der Krankheit eine wichtige Rolle spielt. Es handelt sich um die Rückfälle der Krankheit, welche nach manchen Autoren so häufig vorkommen, daß sie eine wirkliche Heilung der Krankheit überhaupt in Abrede stellen und nur von Intermissionen sprechen, die zeitweise den perniciös anämischen Krankheitsverlauf unterbrechen. Tatsächlich kommen Recidive leicht vor. Wenn man indessen ihrer Entstehung nachforscht, so findet man, daß sie dann

auftreten, wenn die Kranken nach der Beseitigung ihrer schweren Blutveränderungen in kurzer Frist wieder zu denselben Schädlichkeiten zurückkehren, durch welche die Krankheit entstanden war. Dies trifft ganz besonders für diejenigen Fälle zu, bei welchen durch unzweckmäßige Ernährung und durch Verdauungsstörungen die Krankheit veranlaßt war, und man sieht, daß, wenn diese Menschen nach erfolgter Besserung wieder zu ihrer ungenügenden, schwer verdaulichen Kost zurückkehren, wenn sie sich wiederum dabei starken körperlichen Strapazen aussetzen müssen, wenn sich wieder Störungen in der Stuhlentleerung entwickeln, daß dann tatsächlich in kurzer Frist dasselbe schwere Krankheitsbild entsteht wie vorher.

Ich selbst habe ein junges Mädchen mit zweimaligem Recidiv behandelt, welches sich als Nähterin in dürftigster Weise ernährte und jedesmal nach dem Verlassen des Krankenhauses sich durch diesen Mangel eine erneute Blutarmut zuzog.

Diese Beobachtungen sind leicht verständlich, wenn man berücksichtigt, daß einerseits wieder dieselben Giftstoffe wirksam werden wie zu Beginn des ganzen Leidens, und daß zweitens nach unserer Ansicht überhaupt eine fehlerhafte oder mangelhafte Bildung der Blutzellen vorhanden ist, welche unmöglich in wenig Monaten vollständig beseitigt sein kann. Man muß vielmehr die Blutbildung bei diesen Patienten ebenso verändert auffassen, wie etwa die Verbrennung der Kohlehydrate bei dem Diabetiker, der sofort wieder Zucker im Urin ausscheidet, wenn er von seinem als zweckmäßig erprobten diätetischen Regime abweicht. Auch die Blutbildung solcher Personen, welche die Zeichen der perniciösen Anämie dargeboten haben, ist noch für lange Zeit ein Locus minoris resistentiae, und es bedarf längerer Zeit, um die anomale Richtung der Blutbildung zum Schwinden zu bringen.

So sehen wir denn, daß Recidive, besonders bei den Kranken der niederen Stände wieder auftreten, wenn die Pflege und Ernährung des Krankenhauses aufhört und sie in ihre gewohnte Umgebung zurückkehren, während bei den Kranken der besseren Stände, wenigstens soweit meine Beobachtnng reicht, die Recidive viel seltener sind.

Hieraus ergibt sich eine wichtige therapeutische Pflicht, welche darin besteht, daß die Kranken auch nach ihrem Ausscheiden aus der Behandlung zunächst in sorgfältiger Weise über ihre Ernährung und über das Maß der zu leistenden körperlichen Arbeit aufgeklärt werden, daß eventuell ein leichterer Beruf gewählt wird, ganz besonders auch ein längerer Rekonvalescenzurlaub auf dem Lande oder in sonstigen hygienisch günstigen Bedingungen

(Ferienkolonien) bewirkt wird und daß von Zeit zu Zeit eine Vorstellung beim Arzte angeordnet wird, damit ein etwa entstehendes Recidiv frühzeitig erkannt wird.

Unter diesen Bedingungen, welche sich selbst in einer größeren Stadt nicht so schwer erreichen lassen, kann man die Kranken vor der Gefahr der Rückfälle am sichersten schützen.

Die Prognose.

Die Prognose dieser schweren Anämien ist heutzutage nicht mehr so ungünstig wie in früherer Zeit, wo die Statistiken z. B. von Biermer, Eichhorst u. a. fast nur über tödliche Ausgänge zu berichten wußten. Naturgemäß sind auch heute die allzu weit fortgeschrittenen Fälle dieser Krankheit nicht mehr zu heilen, und es ergibt sich daraus die Forderung, den bösartigen Charakter dieser Anämien frühzeitig zu erkennen, bevor die degenerativen Veränderungen an den Organen bis zu irreparabler Höhe gediehen sind. Nicht selten kommen Kranke mit diesen schweren Anämien zur Behandlung in die Krankenhäuser, bei welchen schon seit vielen Monaten, manchmal sogar Jahren, die auffälligen Zeichen der Blutarmut bestanden, und welche nunmehr sub finem vitae, wenn die Kachexie, die Anämie und Ödeme weit vorgeschritten sind, zur Aufnahme gelangen, wobei sich von vornherein die Aussichtslosigkeit jeder Therapie von selbst ergibt.

Die Punkte, auf welche bei der Untersuchung hartnäckiger, sich stets verschlimmernder Anämien zu achten sind, sind im vorstehenden auseinandergesetzt, und ich möchte hier nur noch einmal darauf hinweisen, daß sich der maligne Charakter derselben nicht ausschließlich durch die Blutuntersuchung erkennen läßt, sondern daß besonders dem Verhalten des Verdauungsapparates, der Beschaffenheit des Urins usw. die größte Aufmerksamkeit zuzuwenden ist, und es ergibt sich aus allen Erfahrungen, daß die Therapie um so günstigere Chancen findet, je weniger fortgeschritten die Veränderungen im Blute und in den sonstigen Organen sind.

Aber wenn man auch von den völlig hoffnungslosen Fällen absieht, so ist auch bei den sonstigen schweren Fällen von perniciöser Anämie die Prognose niemals bei der ersten Untersuchung, sondern erst nach einiger Zeit mit einiger Wahrscheinlichkeit zu stellen, und wiederum ist auch jetzt der Blutbefund keineswegs ausschlaggebend, sondern wie wir schon oben sahen, zeigt im Gegenteil das Blut in den ersten Wochen der Behandlung durchweg eine Zunahme des Wassergehaltes gegenüber dem Befunde bei der Aufnahme, so daß die Blutuntersuchung hier manchmal geradezu irreführend wirkt. Es kommt für die Prognose

das Verhalten des Appetits, die Nahrungsaufnahme und ihr entsprechend die Urinmenge, die Verdauung und das Verhalten des Herzens viel mehr in Betracht als die Mischungsverhältnisse des Blutes selbst.

Prognostisch günstig ist in jedem Falle das Vorhandensein von reichlichen kernhaltigen, roten Blutzellen normaler Größe und ein vermehrtes Auftreten von Leukocyten, Erscheinungen, die auf lebhafte Regeneration hindeuten. Aber auch diese Erscheinungen sind nicht eindeutig, zumal bei Kindern, die in den schlechtesten Zuständen bis kurz vor dem Tode große Mengen dieser Zellen im Blute aufweisen.

Naturgemäß sind im allgemeinen prognostisch ungünstig solche Fälle, bei denen die erwähnten Regenerationsformen im Blute fehlen, die Leukocyten sehr spärlich sind, so daß auf eine mangelhafte Tätigkeit des Markes geschlossen werden muß. Indessen kann man selbst aus dauernden derartigen Befunden nicht in seinen Schlüssen so weit gehen, wie dies z. B. Engel tut, nämlich auf eine Aplasie des Knochenmarkes zu schließen, denn, wie ein weiter unten mitgeteilter Fall zeigt, kann das Knochenmark erfüllt sein mit massenhaften Erythroblasten und doch keine Spur derselben in der Zirkulation auftreten, so daß man in diesem Falle nicht an anatomische Anomalien, sondern lediglich an funktionelle Störungen denken muß, infolge deren die Ausfuhr aus dem Knochenmarke gehemmt ist, ein Vorgang, den wir uns schwierig erklären können.

Unzweifelhaft sind alle diejenigen Fälle besonders ungünstig anzusehen, bei welchen Lues mit Knochenveränderungen als Grundlage dient. Ferner sind besonders ungünstig solche Fälle, bei denen die Nahrungsaufnahme trotz aller Mühe nicht in genügender Weise zu erzielen ist, wie man das besonders bei vorgeschrittenen Fällen mit starker psychischer Depression beobachtet, welche der Ernährung den größten Widerstand entgegensetzt.

Die Therapie.

Die therapeutischen Maßnahmen bei der perniciösen Anämie müssen von dem Gedanken ausgehen, welcher in den vorangehenden Kapiteln entwickelt worden ist, daß die progressive perniciöse Anämie keine selbständige Erkrankung des Blutes und nur sehr selten der blutbildenden Apparate ist, sondern daß sie sich bei disponierten Individuen fast stets durch chronisch einwirkende Schädlichkeiten, zumeist Giftstoffe, entwickelt, und daß sie durch eine eigenartige Hartnäckigkeit in der fehlerhaften Blutzellenbildung ausgezeichnet ist, welche selbst dann noch fortbesteht, wenn die anämisierende Ursache längst beseitigt ist.

Wir werden uns demnach klar darüber sein müssen, daß eine Therapie, welche lediglich auf die Verbesserung der Blutmischung gerichtet ist, von vornherein gar keinen Erfolg verspricht, da diese Blutverschlechterung lediglich eine Folgeerscheinung des krankmachenden Prozesses ist, wenn sie auch die am meisten im Vordergrunde stehende ist, denn die Blutmischung ist nicht zu verbessern, wenn nicht die Materia peccans vorher beseitigt wird.

Es muß deshalb als erstes Erfordernis der Therapie versucht werden, die **schädigende Ursache** zu erforschen und gegen sie die geeigneten Maßregeln zu ergreifen, und aus diesem meiner Ansicht nach wichtigsten Punkte der ganzen Therapie ergibt sich die von mir wiederholt ausgesprochene Forderung, die perniciösen Anämien in ätiologischer Richtung zu trennen, die einzelnen Formen nicht nach dem ganz unzuverlässigen Kriterium des Blutbefundes zusammenzufassen, sondern nach ätiologischen Gesichtspunkten von den bekannten sekundären Anämien infolge von Carcinose, Malaria, Sepsis, Bothriocephalus und Anchylostomum zu unterscheiden und zu erforschen, ob im gegebenen Falle Autointoxikationen, chronische Blutungen, Insufficienz des Knochenmarkes oder äußere Giftwirkungen das Leiden verursacht haben.

Gerade das Bestreben, diese Krankheit von der Seite der Blutveränderung aufzufassen und auf dieses Hauptsymptom hin die Therapie einzurichten, hat meiner Ansicht nach zu den vielen therapeutischen Mißerfolgen geführt, über welche besonders die älteren Autoren, aber auch die Berichte aus der neuesten Zeit noch immer wieder klagen, und es muß auf das dringendste hervorgehoben werden, daß die Anamnese, die sorgfältige Ermittlung aller schädigenden Momente, die erste und wichtigste Grundbedingung für die Einleitung einer rationellen Therapie ist. Erst wenn wir einen möglichst vollen Einblick in die Bedingungen getan haben, unter denen sich die Krankheit entwickelt hat, können wir einem weiteren Fortschreiten derselben entgegentreten und eine Änderung der fehlerhaften Blutmischung erzielen.

Diese an und für sich ziemlich selbstverständliche Forderung stößt aber in praxi auf ganz erhebliche Schwierigkeiten, denn erstens gehört eine sehr sorgfältige Vertiefung in die Krankengeschichten dieser Patienten dazu, welche durch die Apathie der Kranken selbst häufig erschwert wird, und zweitens stoßen wir bei dem Bemühen, die ursächlichen Schädlichkeiten zu beseitigen, meist auf dieselben großen Schwierigkeiten, welche uns bei der Therapie anderer chronischer Krankheiten, z. B. auf dem Gebiete der Nervenkrankheiten, entgegentreten. So schwierig es z. B. in der Praxis ist, eine schwere Hysterie, welche sich durch unablässige schädliche Einwirkungen auf das Nervensystem in-

folge familiärer Mißstände entwickelt hat, wirklich zur Heilung zu bringen, sofern sich nicht die schädigenden Momente im Familienleben beseitigen lassen, so schwierig ist naturgemäß, eine perniciöse Anämie, die z. B. infolge von Autointoxikation auf der Basis dauernder, unzweckmäßiger Ernährung entstanden ist, zu heilen, wenn der Kranke in derselben Umgebung bleibt, und ich halte von vornherein die Therapie gerade dieser intestinalen Formen der perniciösen Anämien in den Familien der niederen Stände für ganz unmöglich durchführbar und auch selbst in den besser situierten Ständen nur mit großen Schwierigkeiten auszuführen.

Gerade diese Kranken gehören unzweifelhaft in eine stationäre Krankenhausbehandlung, denn es gehört, wie ich aus eigener Erfahrung wiederholt bestätigt gefunden habe, die größte Sorgsamkeit einer in der Ernährungstherapie geschulten Krankenpflegerin einerseits und eine gute Krankenküche andererseits dazu, um mit Erfolg diese schweren anämischen Zustände zu bekämpfen.

Die erste Bedingung bei der Therapie ist also die, den Kranken in allgemein günstige hygienische Verhältnisse zu bringen, und die zweite, ihn in der ganzen ersten Behandlungszeit absolute **Körperruhe im Bett** innehalten zu lassen. So einfach anscheinend diese Forderung ist, so häufig wird in praxi unzweifelhaft hiergegen gefehlt. Oft wird den blassen Patienten, resp. Patientinnen geraten, sich in der frischen Luft zu tummeln, Rad zu fahren usw., obwohl die Kranken nur mit größter geistiger Anstrengung dieser Forderung nachkommen können, während sie sich in vollkommener Ruhelage verhältnismäßig viel wohler fühlen. Es ist demnach, da jede körperliche Anstrengung erhöhte Anforderungen an den ganzen Stoffwechsel und auch an die Tätigkeit des Blutes stellt, eine derartige Bewegung im Freien durchaus irrationell, vielmehr, wie gesagt, die Bettruhe in der ganzen ersten Periode der Krankheit prinzipiell festzuhalten. Daß dabei für reichliche Zufuhr frischer Luft zu sorgen ist, die Kranken eventuell im Fahrstuhl auf den Balkon oder sonst ins Freie gefahren werden können, ist selbstverständlich; doch gibt es Patienten, welche auf der Höhe der Erkrankung derartig geschwächt und empfindlich sind, daß ihnen selbst eine leichte Luftbewegung im geschützten Garten und eine stärkere Belichtung, wie sie im Freien gegenüber der Stube stattfindet, unangenehm ist.

In **zweiter Linie** muß es sich darum handeln, die anämisierende Schädlichkeit aus dem Körper möglichst sicher und dauernd zu entfernen, und dies hat bei denjenigen Fällen, in wel-

chen eine Autointoxikation vom Darme aus vorliegt, darin zu bestehen, daß einerseits durch Entleerung des Magen-Darm-Kanales der Stagnation von Giftstoffen entgegengewirkt wird, andererseits durch geeignete Mittel, besonders aber durch eine zweckmäßige Ernährung eine Neubildung dieser Giftstoffe nach Möglichkeit verhindert wird.

Zuerst wurde von dem schweizer Arzte Sandoz nachgewiesen, daß Spülungen des Magendarmkanales von bester Wirkung bei der Behandlung perniciöser Anämien seien, eine Ansicht, welche ich auf Grund eigener Erfahrungen nur bestätigen kann. Es ist unter allen Umständen das rationellste, die Behandlung dieser Kranken damit zu beginnen, daß täglich einmal der Magen und ebenso der Darm, letzterer unter möglichst weit hinaufgehender Einführung eines weichen Darmrohres gründlich gespült werden, wofür einfach laues Wasser mit einem Kochsalzzusatz am zweckmäßigsten ist. Diese Spülungen sind unzweifelhaft der Anwendung von Abführmitteln bei weitem vorzuziehen, weil sie erstens am sichersten wirken und zweitens bei den hochgradig entkräfteten Kranken verhältnismäßig am schonendsten die Entleerung und Säuberung des intestinalen Traktus besorgen. Diese Spülungen geschehen in der ersten Zeit täglich, später mit ein- bis mehrtägigen Pausen und werden ausgesetzt, sobald die Zeichen der intestinalen Intoxikation aufgehört haben.

Zur Unterstützung dieser Maßnahmen kann man auch den innerlichen Gebrauch von sog. Darmantisepticis heranziehen, wobei aber die stark abführenden Mittel, wie Kalomel, zu vermeiden sind. Man kann zu diesem Zwecke Menthol, Kreosot, Resaldol, Salol geben; indessen muß man sich immer bewußt bleiben, daß die Wirkung dieser Mittel zum Teil nur lokal begrenzt, zum Teil nur zweifelhaft ist, daß keines von ihnen ganz indifferent für den sehr geschwächten Organismus ist, und daß sie daher nicht imstande sind, die einfachen Spülungen zu ersetzen.

Dagegen habe ich in neuerer Zeit mit großem Vorteil frische Fruchtsäfte, besonders Zitronenlimonaden als fäulniswidrige und auch die peptische Wirkung der fehlenden Magensalzsäure zum Teil ersetzende Mittel gegeben, da neuerdings die altbewährte kurative Wirkung des Zitronensaftes gegenüber dem Skorbut von englischen Autoren auf die antiseptische Eigenschaft der Zitronensäure gegenüber den Bakterien des verdorbenen Fleisches zurückgeführt wird, welch letzteres von diesen Autoren als das eigentliche Agens bei der Entstehung des Skorbutes angesehen wird. (Vgl. Kap. XVIII, 4.)

Außerdem empfiehlt es sich, bei dem Fehlen der Salzsäure im Mageninhalte zu jeder Mahlzeit einige Tropfen Salzsäure geben zu

lassen, ferner sind Bittertinkturen und kleine Quantitäten englischen Porterbieres als appetitanregende Mittel sehr zweckmäßig.

Von größter Wichtigkeit ist **die Regelung der Ernährung**, welche im Beginne der Erkrankung stets auf große Schwierigkeiten stößt, da die Kranken meist nicht nur appetitlos sind, sondern direkt Widerwillen gegen die Ernährung äußern und bei ihrer allgemeinen Apathie und Kraftlosigkeit einer ununterbrochenen Überwachung bedürfen, so daß es anfänglich unumgänglich ist, sie von geschultem Personal speisen zu lassen.

Prinzipiell führe ich die Ernährung dieser Kranken per os in neuerer Zeit wesentlich mit Vegetabilien in Püreeform, Püreekartoffeln, Spinat, Schoten, Reisbrei, Grießbrei, Mondamin, Karottenpüree, Maronenpüree, Blumenkohl, Spargelspitzen usw. Ferner lasse ich Appetitschnittchen von Weißbrot mit pikantem Belag, wie Sardellenbutter, Anchovispaste und ähnlichem, sowie Kompotts, Obst und Salate reichen.

Dagegen vermeide ich Fleisch und Eier in der ersten Zeit der Ernährung möglichst ganz, höchstens kommen kleine Mengen von rohem geschabten Rindfleisch oder Schinken oder Roastbeef zur Anwendung, um nach Möglichkeit der Eiweißfäulnis im Darme den Nährboden zu entziehen. Auch Milch lasse ich nicht in großen Mengen verabfolgen, da schon die großen hierbei genossenen Wassermengen bei der allgemeinen Hydrämie dieser Kranken und der Schwäche des Herzmuskels nicht günstig einwirken.

Die Zufuhr von animalischem Eiweiß lasse ich in der ersten Behandlungszeit per rectum besorgen, und zwar im Anschlusse an die erwähnten regelmäßigen Darmspülungen. Ich verwende hierzu Milch, Eier und künstliche Eiweißpräparate, welche auf diese Weise nicht die Passage durch den ganzen Darm zu machen haben, mithin auch nicht in dem Maße, wie die per os genossenen Stoffe der Fäulnis unterliegen, sondern schneller resorbiert und mit ihren Resten bei der nächsten Darmspülung sicher beseitigt werden. Diese Spülungen und Nährklistiere lasse ich anfänglich, wenn irgend möglich, zweimal täglich ausführen.

Diese Ernährung erfordert eine große Sorgfalt und Geduld von seiten des Pflegepersonals, und es ist ohne weiteres klar, daß sie in der Hauspraxis bei den minderbemittelten Ständen überhaupt nicht durchgeführt werden kann. Wenn es nicht gelingt, durch eine sorgfältige Ernährung die Kräfte zu heben, so ist auch von einer medikamentösen Behandlung kaum ein Erfolg zu erwarten, und es empfiehlt sich, nicht eher solche Mittel anzuwenden, welche auf die Beschaffenheit des Blutes selbst einwirken sollen, als eine

deutliche Hebung der schwer gesunkenen Körperkräfte nachweisbar ist. Allenfalls können in dieser ersten Periode der Therapie gegen fieberhafte Temperatursteigerungen kleine Dosen von Chinin gegeben werden, welche, zu etwa 0,25 zweimal am Tage gegeben, häufig einen sehr deutlichen Einfluß auf die Temperatur ausüben. Ebenso haben sich kleine Dosen Aspirin (0,5) drei- bis viermal am Tage für diesen Zweck als günstig erwiesen.

Hat man in dieser Weise mit Magendarmspülungen, geeigneter Pflege und Diätetik zwei bis drei Wochen lang diese Therapie fortgeführt, und ist der Krankheitsfall ein solcher, bei welchem die Blutdestruktion und sonstigen Organveränderungen noch nicht zu weit fortgeschritten sind, so machen sich folgende Zeichen in der Besserung bemerkbar. Zunächst fühlen die Kranken sich subjektiv kräftiger, die Apathie wird geringer, der Appetit reger, die ganze Stimmung eine bessere. Objektiv läßt sich bei Körperwägungen in der ersten Woche häufig eine Abnahme des Körpergewichtes konstatieren, die auf das Schwinden ödematöser Schwellungen zurückzuführen ist. Dann aber hebt sich das Körpergewicht infolge der günstigeren Ernährung in stetiger Weise, wobei man berücksichtigen muß, daß die Kranken infolge der häufig seit Monaten bestehenden Appetitlosigkeit meist in einem verhältnismäßig sehr schlecht genährten Zustande in die Behandlung treten.

Auf diese Tatsache ist ein Phänomen zurückzuführen, welches ich bei der Untersuchung des Blutes in jedem einzelnen Falle beobachtet habe, daß nämlich in diesen ersten Stadien der Behandlung trotz der Zunahme des Körpergewichtes und trotz der allgemeinen Besserung des Befindens bei den laufend fortgeführten Untersuchungen des Blutes eine Zunahme des Wassergehaltes, also eine noch stärkere Verdünnung des Blutes eintritt, als bei der Aufnahme vorhanden war, eine Erscheinung, die mich anfänglich häufig zu prognostisch ungünstigen Schlüssen verleitet hat, die indes lediglich darauf zurückzuführen ist, daß infolge der Verbesserung der Nahrungsaufnahme größere Mengen von Flüssigkeit in die Zirkulation gelangen, so daß das Blut verdünnt wird. An den Zellen selbst lassen sich in diesen ersten Stadien meist noch keine deutlichen Veränderungen nachweisen.

Sehr wichtig ist das Verhalten des Urins, dessen Quantität täglich gemessen werden muß, denn wir haben an der wachsenden Menge des Urins den deutlichsten objektiven Maßstab für die gesteigerte Nahrungsaufnahme; außerdem muß die Indikanausscheidung kontrolliert werden, und bei den günstig verlaufenden Fällen pflegt unter dem geschilderten Regime diese Ausscheidung in der zweiten bis dritten Woche zu schwinden.

Wenn die Besserung bis zu diesem Grade fortgeschritten ist, tritt

die Aufgabe heran, auf **die Blutmischung selbst direkt einzuwirken,** und es wirft sich alsdann die Frage auf, welches von den bekannten blutverbessernden Mitteln hier am Platze ist. Das **Eisen,** welches bei der Chlorose seit alters mit gutem Erfolge angewandt wird, ist schon von Eichhorst als unzweckmäßig bei der perniciösen Anämie bezeichnet worden, eine Ansicht, die von verschiedenen Seiten bestätigt wurde. Es ist von vornherein unwahrscheinlich, daß der Organismus dieser Kranken an Eisen Mangel leidet, denn wir haben ja gesehen, daß sich reichliche Eisendepots infolge der vermehrten Blutdegeneration in der Leber dieser Kranken finden, und andererseits haben die neueren Arbeiten über das Wesen der Eisenwirkung im Organismus ergeben, daß weniger eine Neubildung von Zellen im Knochenmarke, als vielmehr eine Verbesserung des Hämoglobingehaltes durch das Eisen bedingt wird, und es ist fraglich, ob diese Wirkung bei den eigenartigen Verhältnissen der perniciösen Anämie, bei der das Knochenmark schon an und für sich im Zustande lebhafter regenerativer Tätigkeit begriffen ist, am Platze ist.

So viel glaube ich nach eigenen Beobachtungen sagen zu können, daß die Eisentherapie in der ersten Zeit der Behandlung eher kontraindiziert ist, da sie bei der geringen Leistungsfähigkeit der Verdauungsorgane geeignet ist, den Appetit zu verringern, also gerade der oben entwickelten Indikation entgegenwirkt.

Dagegen kommen leicht verdauliche Eisenpräparate in der Rekonvalescenz in Frage und vielleicht auch bei denjenigen selteneren Fällen, bei welchen das völlige Fehlen kernhaltiger roter Blutkörperchen in der Zirkulation auf eine mangelhafte regenerative Tätigkeit im Knochenmarke hindeutet, bei denen also die direkte Veranlassung vorliegt, einen Reiz auf das Knochenmark auszuüben.

Als das sicherste Mittel zur Verbesserung der Blutbeschaffenheit hat sich nach allen Mitteilungen bei diesen Krankheiten das **Arsen** am besten bewährt. Indessen möchte ich ausdrücklich hervorheben, daß das Arsen nicht etwa als ein Spezifikum für perniciöse Anämie anzusprechen ist, sondern nur auf der Basis der sorgfältigsten diätetischen Therapie einen günstigen Erfolg verspricht.

Über die Wirkungsweise des Arsens bei diesen Anämien lassen sich einstweilen noch keine Theorien aufstellen, denn, wie noch Liebreich vor kurzem betonte, ist diese Wirksamkeit aus den experimentellen Versuchen bisher nicht zu erklären, vielmehr sind wir einstweilen noch darauf angewiesen, uns mit den empirisch festgelegten Tatsachen bei der Arsenwirkung, die auf so differenten Gebieten wie bei Nerven-, Haut-, Stoffwechsel- und Blutkrankheiten ihre Triumphe feiert, zu begnügen.

Es empfiehlt sich, bei unseren Kranken das Arsen subkutan anzuwenden, um die Verdauung möglichst wenig zu beeinflussen, und ich kann aus längerer Erfahrung diejenige Modifikation der Arseninjektion empfehlen, welche von v. Ziemßen angegeben ist. Dieselbe besteht darin, daß 1 g reiner arseniger Säure in 5 ccm Normalnatronlauge unter Kochen gelöst, mit destilliertem Wasser auf 100 ccm aufgefüllt und darauf filtriert wird, so daß eine einprozentige Lösung von Natron arsenicosum entsteht, zu welcher man so viel Salzsäure hinzusetzen läßt, bis die Reaktion neutral ist. Hiervon beginnt man mit Einspritzungen von $^1/_{10}$ ccm, also einer Dosis von 1 mg Acidum arsenicosum und steigt allmählich bis zu 1—2 cg. Die Injektionen sind schmerzlos und werden sehr gut vertragen. Das in neuerer Zeit vielfach empfohlene Atoxyl hat nach meiner Erfahrung nicht dieselbe sichere Wirkung, wie die bisherigen Arsenpräparate.

Von sonstigen Medikamenten ist noch das **Jod** zu erwähnen, welches in solchen Fällen, wo eine luetische Grundlage des Leidens anzunehmen ist, am Platze ist. Dagegen lassen sich durch Phosphor, Mangan und andere für diese Zustände von Blutarmut empfohlene Mittel ebensowenig günstige Erfolge erreichen, wie von dem neuerdings entsprechend der organotherapeutischen Richtung empfohlenen Knochenmark. Letzteres ist zum Teil roh, zum Teil in präpariertem Zustande von verschiedenen Seiten bei dieser Krankheit versucht worden, doch anscheinend nirgends mit günstigem Erfolge, eine Erfahrung, die ich selbst bestätigen kann.

Sauerstoffinhalationen sind bei einem Kranken von Küster mit günstigem Erfolge angewandt worden.

Bluttransfusionen sind für Kranke in den extremen Stadien der perniciösen Anämie gegen den Collaps ausgeführt worden und können, wie z. B. Beobachtungen von Quincke und Ewald zeigen, unter Umständen einen vorübergehenden Erfolg haben. Eine definitive Heilung pflegt bei diesen Kranken wegen zu weit fortgeschrittener Anämie ausgeschlossen zu sein. Von vornherein könnte es rationell erscheinen, die Bluttransfusionen schon in früheren, also noch nicht ganz verzweifelten Fällen als Unterstützungsmittel der sonstigen Therapie anzuwenden, da man sich von denselben einen direkten Reiz auf die Blutbildung im Knochenmarke versprechen darf. Indessen ist doch zu bedenken, daß die Transfusion eines gesunden menschlichen Blutes gerade bei solchen schweren Anämien Gefahren mit sich bringt, welche verhängnisvoll werden können. Es ist nämlich zu berücksichtigen, daß das isotonische Verhalten des gesunden Blutes aller Wahrscheinlichkeit nach ein anderes ist als das des perniciös anämischen, daß daher die Transfusion des ersteren sehr leicht zu einer Alteration und Zerfall

und von Blutzellen in der Zirkulation des anämischen führen kann, und daß auch durch Erhöhung des Blutdruckes infolge der Transfusion die bei den Anämischen bestehenden Erkrankungen der feinsten Gefäße Gefahren mit sich bringen, die wir in ihrer Tragweite nicht zu beurteilen vermögen. Ich habe mich aus diesen Gründen bisher zur Ausführung der Transfusion bei diesen Kranken nicht entschließen können.

Rektale Blutinfusionen. Mariani empfiehlt, von der richtigen Beobachtung ausgehend, daß Blutzellen im Darm unverändert zur Resorption gelangen, rektale Infusionen von Hammelblut zur Beseitigung schwerer Anämien verschiedenen Ursprungs und rühmt die günstigen Erfolge. Ich selbst habe verschiedentlich rektale Infusionen von 200—300 ccm menschlichen Blutes, das aus Aderlässen gewonnen war, bei derartigen Kranken angewandt, habe aber bisher nicht den Eindruck wesentlichen Erfolges danach gewonnen. Immerhin empfehlen sich weitere Versuche nach dieser Richtung.

Bei fortschreitender Besserung ist es zweckmäßig, den Stoffwechsel durch Massage, leichte hydrotherapeutische Prozeduren und später durch Gymnastik anzuregen, die Zirkulation zu verbessern und dadurch den Kräftezustand zu heben.

Allmählich müssen die Kranken an eine schwerere Kost gewöhnt werden, wobei naturgemäß vorsichtig vorgegangen werden muß. Bei dauerndem Salzsäuremangel im Magen sind dauernde Gaben von Salzsäure zu den Mahlzeiten notwendig.

Sobald es sich um solche Anämien handelt, welche durch chronische Blutungen entstanden sind, wird naturgemäß die erste Aufgabe sein, die Blutungen zu beseitigen. Da es sich sehr häufig um kleine dauernde Blutungen des Magens handelt, so empfehlen sich hierfür mehrmalige Gaben von Liquor ferri sesquichlorati (3—5 Tropfen in einem Glas Wasser) neben schleimiger Suppendiät, während gynäkologische chronische Blutungen durch lokale Therapie geheilt werden müssen.

Nachdem dieser wichtigen Indikation, die Grundlage des Leidens zu beseitigen, genügt ist, bleibt die Aufgabe der Therapie wieder dieselbe wie bei den intestinalen Formen, d. h. die fehlerhaften Blutbildungen müssen durch das geschilderte diätische und medikamentöse Regime beseitigt werden, wobei zu berücksichtigen ist, daß auch bei diesen Formen der perniciösen Anämie aller Wahrscheinlichkeit nach Atrophien der Drüsen des Verdauungstraktus auftreten, so daß auch hier den Veränderungen im Magendarmkanal die größte Aufmerksamkeit zu widmen ist.

Eigene Beobachtungen.

Einige Beispiele aus dieser Krankheitsgruppe, welche in der letzten Zeit zur Beobachtung kamen, werden den Krankheitsverlauf und die Therapie am besten illustrieren.

1. H. K., Drechsler, 35 Jahre alt, stammte aus gesunder Familie, war selbst im allgemeinen stets gesund gewesen und hatte nur im Jahre 1889 an Magenkatarrh gelitten. Von syphilitischer Infektion war ihm nichts bewußt.

Seit Jahren bestand ein hartnäckiger Rachen- und Kehlkopfkatarrh, und als Patient etwa 6 Monate vor seiner jetzigen Krankheit mit Hals- und Schluckbeschwerden, die von einer Mandelentzündung herrührten, einen Arzt konsultierte, wurde von diesem die Halsaffektion für syphilitischer Natur gehalten, mit Argentum nitricum sehr schmerzhaft geätzt und Patient mußte 40 Portionen Unguentum cinereum als Schmierkur gebrauchen. Darauf war Patient allmählich blaß geworden. Hierzu hatten sich geistige und körperliche Schwäche gesellt, zeitweise leichte gelbe Färbung, unregelmäßige Verdauung mit vorwiegender Verstopfung, dann Kribbeln in den Füßen, Kältegefühl in Händen und Füßen und Unsicherheit beim Gehen, und schließlich war der Patient zu schwach, um zu gehen oder zu stehen.

Bei seiner Aufnahme am 27. Januar 1900 zeigte der mittelgroße, mäßig ernährte Mann eine auffällig blasse, fahle Hautfarbe, das Fettpolster war gering, Ödeme bestanden nicht, an den Konjunktiven leicht ikterische Färbung, die Muskulatur auffällig schlaff. Kein Fieber. Im Augenhintergrunde mehrere punktförmige Blutungen. Es fand sich eine Pharyngitis sicca und Laryngitis chronica, die indessen durchaus keinen syphilitischen Eindruck machten. Das Herz lag in normalen Grenzen. Es bestanden systolische Geräusche an der Spitze und der Pulmonalis. Der Puls war leicht unterdrückbar, 80—90 Schläge. Das Abdomen war in der Magengegend druckempfindlich. Mäßiger Meteorismus. Die Leber in normalen Grenzen. Die Milz etwas vergrößert. Im Kolon auffällig viele Kothballen durchzufühlen. Der Mageninhalt zeigte bei wiederholten Untersuchungen keine freie Salzsäure.

Der Urin war frei von Eiweiß und Zucker, enthielt reichliche Urate und mäßige Indikanmengen.

Am Nervensystem bestanden Parästhesien, an den Fingern und Füßen zeitweise Kribbelgefühl. Ferner eine auffällige Ataxie der oberen und unteren Gliedmaßen. Die Sensibilität für feine Berührung war an den Fingern herabgesetzt, rechts stärker als links. Die Stereognosie rechts sehr, links schwächer gestört. Die Patellarreflexe waren gesteigert, Hautreflexe schwach. Die motorische Kraft war allenthalben sehr gering, doch nirgends Entartungsreaktion. Das Stehen wegen der allgemeinen Schwäche kaum möglich und mit deutlichem Schwanken bei geschlossenen Augen.

Das Blut dieses Kranken zeigte ein spezifisches Gewicht von 1036, das Serum 1027. Es bestand starke Poikilocytose, viele Krüppelformen, daneben viele Makrocyten und im Anfange mehrere Megaloblasten. Die weißen Zellen sehr spärlich.

Dieser Kranke, welcher einen sehr elenden Eindruck machte, wurde während der ersten drei Wochen seines Aufenthaltes lediglich diätetisch behandelt und erhielt anfangs täglich, später jeden zweiten Tag Magen- und Darmspülungen, zu jeder Mahlzeit Salzsäure und stündlich kleine Mengen grüner Gemüse, Kartoffelpüree, geschabtes, rohes Fleisch, kleine Mengen Milch, Appetitsbrötchen und englisches Porterbier; außerdem während der ersten 14 Tage täglich zwei Nährklistiere von je 300 ccm Milch, 30 g Zucker, einem Ei und etwas Nährpulver. Nachdem sich unter dieser Medikation die Kräfte etwas gehoben hatten, erhielt Patient vom 25. Februar

ab Arsenik in steigender Dosis subkutan, und zwar während etwa 6 Wochen im ganzen 0,27 Acidum arsenicosum.

Der Krankheitsverlauf war, wie immer in diesen Fällen, schwankend, d. h. Perioden zunehmenden Wohlbefindens wurden durch Tage schlechteren Befindens gestört. Indessen war Patient doch schon am 15. März, also nach ca. siebenwöchentlicher Behandlung, so weit, daß er ohne Unterstützung, wenn auch noch deutlich ataktisch, zu gehen vermochte und die Sensibilitätsstörungen wesentlich zurückgegangen waren. Im Mageninhalte bestand dauernd Anacidität und die Retinalblutungen waren vollständig resorbiert. Am 7. April verließ der Kranke in vortrefflichem Allgemeinbefinden, mit geeigneten diätetischen Vorschriften versehen, das Krankenhaus, und es bestanden nur noch leichte Andeutungen von Ataxie in den Beinen und ein gelegentliches Kribbeln in den Fingern. Dieser Kranke ist bis heute vollständig gesund geblieben. Über den Blutbefund gibt folgende Tabelle Aufschluß. Es fand sich:

Datum	Spez. Gewicht des Blutes	Körpergewicht
28. Januar	1036	55 kg
21. Februar	1032	58 „
2. März	1036	60,8 „
15. März	1043	61,5 „
30. März	1048	62,2 „
7. April	1051	62,2 „

2. St. P., Arbeiter, 25 Jahre alt. War als Kind stets gesund gewesen, wollte angeblich im Jahre vorher Bluthusten gehabt haben und war seit 8 Monaten mit zunehmender Müdigkeit, Blässe, Körperschwäche und Schmerzen im Unterleibe erkrankt. Da Patient in dieser Zeit als Soldat diente, wurde er im Mai 1899 wegen Blutarmut mit Pension aus dem Lazarett entlassen. Der Zustand hatte sich weiterhin nicht viel geändert und am 7. August 1899 kam er zur Aufnahme in das Charlottenburger Krankenhaus.

Der robust gebaute Mann zeigte hochgradige Blässe und große Hinfälligkeit, Ödeme der Beine, am Herzen starke systolische Geräusche, am Unterleibe Meteorismus und Druckempfindlichkeit.

Die Milz war vergrößert. Im Magen keine freie Salzsäure. Urin frei von Eiweiß und Zucker mit starkem Indikangehalt. Augenhintergrund anfangs ohne Blutungen. Das Blut zeigte ein spezifisches Gewicht von 1038, im Serum 1027, starke Poikilocytose, viele kernhaltige rote und darunter ziemlich viele Megaloblasten, ferner auffällig viele körnig degenerierte rote Zellen.

Die Therapie bestand auch hier in täglichen Darmspülungen, zeitweise Magenspülungen. Außerdem wurde wegen des besonders starken Indikangehaltes Salol gegeben und zeitweise Karlsbader Salz. Während der Indikangehalt durch das Karlsbader Salz gar nicht beeinflußt wurde, schwand er nach Salol sehr schnell.

Die Ernährung wurde mit leichtest verdaulichem Fleisch und Gemüsen unter Zugabe von Salzsäure und Pepsinwein geführt.

Schon nach zwei Wochen zeigte sich das Allgemeinbefinden gebessert und das Körpergewicht um über 2 kg gehoben. Es wurde infolgedessen zur Arsenbehandlung übergegangen. In diesem Fall trat nun alsbald eine allmählich zunehmende

Steigerung der Temperatur auf, die vorher nicht vorhanden war; ebenso stieg die Pulsfrequenz zeitweise bis auf 150 in der Minute. Der Patient wurde wieder extrem blaß, etwas ikterisch, zeitweise somnolent, Ödeme traten an den Beinen und im Gesicht auf, Blutungen im Augenhintergrunde, Albuminurie, und die Ernährung konnte wegen des benommenen Zustandes nur mit größter Schwierigkeit durchgesetzt werden, so daß dauernd Nährklistiere gegeben werden mußten. Gleichzeitig trat eine auffällige Verschlechterung im Blutbefunde ein, so daß das spezifische Gewicht des Blutes bis auf 1031 sank. Der Zustand wurde zeitweise so bedrohlich, daß Exzitantien angewandt werden mußten, und der Eindruck des ganzen Krankheitsbildes war ein völlig trostloser.

Da anscheinend die Fieberbewegungen im unmittelbaren Anschlusse an die Arseninjektionen eintraten (es wurden täglich 0,002—0,006 Ac. arsenic. injiziert), so wurde am 8. September diese Behandlung ausgesetzt, kleine Dosen Chinin gegeben und nach 5 Tagen war das Fieber geschwunden, der Puls wieder von normaler Frequenz und guter Beschaffenheit, die Ödeme und Albuminurie geschwunden, das Sensorium wieder klar. Die Eßlust kehrte zurück. Doch fanden sich im Blute noch immer sehr zahlreiche degenerative Veränderungen an den Zellen. Allmählich besserte sich das Allgemeinbefinden immer erfreulicher. Schon am 26. September hatte der Patient 6 kg an Gewicht zugenommen. Es trat deutliche Rotfärbung an Wangen und Lippen hervor und die Eßlust war sehr befriedigend. Es wurde weiterhin Eisen, Salzsäure und Pepsinwein gegeben, und bald konnte der Patient das Bett verlassen. Es wurden Massage und Bäder angewandt und am 4. November, also etwa 3 Monate nach seinem Eintritt, konnte Patient in geradezu blühendem Wohlbefinden mit einer Gewichtszunahme von 26 Pfund und völlig normalem Blutbefunde entlassen werden. Auch später, $2^1/_2$ Jahre nach seiner Entlassung, war das Befinden ungestört dasselbe geblieben.

Das Verhalten des Blutes und Körpergewichtes ergibt folgende Tabelle:

Datum	Spez. Gewicht des Blutes	Spez. Gewicht des Serum	Körpergewicht
7. August 1899	1038	1027	55,6 kg
22. August	1035	1027	58,1 „
10. September	1031	1026	—
19. September	1032	1027	55,2 „
26. September	1042	1029	61 „
5. Oktober	1050	1030	65,5 „
4. November	1052	1032	68,7 „

Im Dezember 1903, also vier Jahre nach seiner Entlassung stellte sich der nunmehr 29 Jahre alte Mann in vollem Wohlbefinden vor, er ist Maschinist und vollführt leichtere Arbeiten ohne alle Schwierigkeit, schwere Arbeit dagegen ermüdet ihn leicht. Sein Blut ist völlig normal, bemerkenswert dagegen ist, daß im Magen nach wie vor die freie Salzsäure fehlt.

---

3. Anna G., Dienstmädchen, 21 Jahre alt, hatte den Vater an Schwindsucht verloren, auch ein Bruder war angeblich lungenleidend. Seit einer Scharlacherkrankung im Kindesalter hörte die Patientin schlecht. Sonst war die Patientin gesund gewesen. Seit 4—5 Monaten fühlte sie sich krank, sie war allmählich elender

geworden, die Menses waren in der ganzen Zeit nicht aufgetreten. Seit ca. 2 Monaten hatte sie nach jeder Mahlzeit Schmerzen in der Magengegend gespürt und fast nach jeder Mahlzeit gebrochen, wobei sehr häufig Blut mit herausbefördert wurde. Der Stuhl war angeblich regelmäßig.

Am 2. November 1897 wurde sie in das Krankenhaus aufgenommen, sie zeigte eine hochgradige Blässe der Haut und Schleimhäute, wurde beim Aufrichten im Bett schwindlig, gab langsame, schleppende Angaben und machte im allgemeinen den Eindruck tiefster Schwäche. Über der linken Lungenspitze hörte man vereinzeltes kleinblasiges Rasseln, am Herzen systolische Geräusche, die Milz war 14 cm breit, der Magen druckempfindlich, enthielt sehr reichliche freie Salzsäure, kein Blut. Im Stuhl keine Entozoencier.

Der Urin war eiweiß- und zuckerfrei, enthielt viel Indikan. Temperatur normal, Puls etwas beschleunigt. Körpergewicht 45 kg. Im Blut fanden sich 14,66% Trockensubstanz, im Serum 9,63 %. Die Zahl der roten Blutkörperchen betrug 1,24 Mill., es fanden sich exquisite Poikilocytose, viele Makrocyten, keine kernhaltigen Formen, spärliche Leukocyten.

Die Ernährung dieser Patientin, bei welcher allem Anschein nach ein Ulcus ventriculi mit langdauerndem Brechen und Magenblutungen die schwere Anämie hervorgerufen hatte, wozu noch ein leichter Lungenspitzenkatarrh kam, machte im Anfang wegen des häufigen Erbrechens, Appetitlosigkeit und der allgemeinen Schwäche große Schwierigkeit. Von der zweiten Woche ab hob sich aber das Körpergewicht, die zumeist flüssige, leichteste, gemischte Kost wurde besser verdaut und nach 3 Wochen wurde unter weiterer Fortführung der Diät Arsenik gegeben.

Noch viele Wochen hindurch blieb die Patientin sehr blaß, es traten oft Recidive des Erbrechens ein, ohne daß aber Blut im Erbrochenen gewesen wäre, zeitweise fieberte die Patientin, auch trat der Lungenspitzenkatarrh manchmal stärker in die Erscheinung. Im allgemeinen aber schritt die Genesung langsam vorwärts, die Kranke konnte leichte Beschäftigung verrichten, die Haut und Schleimhäute färbten sich besser, und nach sechsmonatlichem Aufenthalte konnte die Kranke als vollständig geheilt entlassen werden. Sie hatte nicht weniger als 39 Pfund an Körpergewicht zugenommen, das Blut zeigte morphologisch und physikalisch völlig normale Verhältnisse, Appetit und Verdauung waren sehr gut und Patientin fühlte sich völlig arbeitsfähig.

Die Blutuntersuchungen ergaben:

Datum	Mill. rote Blutk.	Trockensubstanz des Blutes	Trockensubstanz des Serum
5. November	1,24	14,66 %	9,63 %
25. November	—	13,24 „	8,89 „
29. Dezember	1,15	14,17 „	9,29 „
12. Februar	3,5	16,65 „	10,45 „
23. März	—	16,16 „	10,09 „
5. Mai	4,16	19,4 „	10,64 „

Dieses Mädchen befand sich im Jahre 1901, also 4 Jahre nach ihrer damaligen Erkrankung, wieder im Krankenhause wegen Lungenkatarrhs. Ihr Blut zeigte durchaus normale Verhältnisse.

4. Die 62jährige Arbeiterfrau Luise J., welche 12 Partus und 2 Abortus durchgemacht hatte, war angeblich stets kräftig und gesund gewesen. Seit Mai 1895 fühlte sich die Patientin, angeblich nach einem „Verheben", unwohl, klagte über Appetitlosigkeit und Mattigkeit, so daß sie schließlich nicht mehr gehen konnte, und kam am 3. Dezember 1895 zur Klinik.

Die kleine, ziemlich magere Frau zeigte eine auffällige, wachsbleiche Farbe des Gesichts und der ganzen Haut; im Augenhintergrunde büschelförmige und rundliche Blutungen der Retina; Ödem der unteren Extremitäten, systolische Geräusche am Herzen. Am Digestionsapparat defekte Zähne, sehr dünne Bauchdecken mit starkem Meteorismus; Diastase der Musculi recti; allgemeine Druckempfindlichkeit am ganzen Abdomen. Im ausgeheberten Mageninhalt fehlten Salzsäure und Milchsäure. Irgendwelche sonstigen Organerkrankungen nicht nachweisbar. Im Blute 0,8 Millionen rote Blutkörperchen. Starke Poikilocytose, kernhaltige kleine und große rote Blutkörpercheu. Im Urin war starker Indikangehalt nachweisbar.

Die Diagnose wurde auch hier auf eine intestinale Form der perniciösen Anämie gestellt und die Kranke demgemäß mit Abführmitteln, Mageuausspülungen, Pepsiuweiu und Salzsäure, bei leicht verdaulicher Diät behandelt; später auch mit Arseuik. Uuter dieser Therapie hob sich allmählich das allgemeine Befindeu, und im speziellen besserte sich der Blutbefund in auffälligster Weise. Die Krauke war bei ihrer Entlassung am 13. Februar 1896, nachdem sie wochenlang sich außer Bett befundeu uud leichtere Arbeiten verrichtet hatte, zwar uoch blaß, aber bei so gutem Allgemeinbefindeu, daß sie als geheilt entlassen werdeu konnte.

Die Beobachtungeu am Blute ergaben hier folgeudes:

Datum	Rote Blutkörperchen Millionen	Weiße Blutkörperchen	Trockensubstanz des Blutes	Trockensubstauz des Serum
4. Dezember 1895	1,0	spärlich	—	—
8. Dezember 1895	0,8	„	11,40	7,8
14. Dezember 1895	0,9	„	—	—
6. Jauuar 1896	2,1	3000	15,1	7,78
23. Januar 1896	2,4	spärlich	—	—
13. Februar 1896	3,9	„	18,20	9,65

5. Albert G., 48 Jahre alter Arbeiter, hatte früher eiue Schädelverletzuug und eiueu Armbruch erlitten, hustete seit etwa einem Jahre mit Auswurf, zeitweise auch mit etwas Blut darin. Reichlicher Bier- uud Schnapsgenuß zugegeben.

Bei seiner Aufnahme am 25. August 1903 war Patient leicht benommen, und weiterhin entwickelte sich ein schweres Delirium, infolgedessen der Patient in den beiden ersten Wochen zumeist im Bette gefesselt werdeu mußte und die Ernährung sehr sehwierig war. Über beiden Lungenspitzen waren reichliche feine Rasselgeräusche zu hören, Tuberkelbazillen nicht gefunden.

Am Herzen langgezogene systolische Geräusche, Puls weich, regelmäßig. Im Magen keiue freie Salzsäure, Motilität nicht gestört. Im Urin geringer Eiweißgehalt und Indikan vermehrt. Der gleich anfangs sehr blasse und elende Patient kam infolge des Deliriums noch weiter herunter, es traten sehr reichliche retinale Blutungen auf. Im Blute fand sich zunächst ein spezifisches Gewicht von 1031, ausgesprochene Poikilocytose, spärliche körnige Degenerationen der Erythrocyten, wenig

kernhaltige, keine Megaloblasten, die Leukocyten waren verringert an Zahl, ohne Besonderheiten.

Am 30. August traten plötzlich große Mengen von Megaloblasten, ferner Normoblasten und stärkere Poikilocytose sowie körnige Degenerationen auf, während gleichzeitig auch die Blutungen in der Retina zahlreicher wurden, das spezifische Gewicht des Blutes sank auf 1028. Patient wurde infolge der Delirien und der Unmöglichkeit einer zweckmäßigen Ernährung immer elender und bedurfte täglicher Morphininjektionen.

Erst von Mitte September ab wurde er ruhiger, und es wurde nunmehr mit täglichen Magen- und Darmspülungen sowie mit einer ähnlichen Ernährung wie bei Fall 1 vorgegangen. Bei diesem Patienten ist im weiteren Verlaufe kein Medikament außer ein paar Tropfen Salzsäure angewandt worden, und schon gegen Ende Oktober, also sechs Wochen nach dem Aufhören der Delirien, zeigte das Blut ein spezifisches Gewicht von 1053, das Körpergewicht war von 52,6 auf 60 kg gestiegen. Der Patient blieb aber auf meinen Rat noch längere Zeit in der Pflege des Krankenhauses, und als er am 9. Dezember mit einer Gewichtszunahme von 23 Pfund die Anstalt verließ, zeigte er eine durchaus normale Röte des Gesichts, vollkommen normale Verhältnisse des Blutes, die Geräusche am Herzen waren geschwunden, desgleichen der Katarrh der Lungenspitzen, nur die freie Salzsäure fehlte nach wie vor im Magen.

Im Januar 1904 und Mitte April stellte er sich mir vor, er hat noch mehrere Pfund an Gewicht zugenommen, arbeitet als Gärtner und fühlt sich völlig wohl. Das Blut ist intakt, freie Salzsäure im Magen fehlt auch jetzt.

Weitere günstige Erfolge der von mir eingeschlagenen Therapie finden sich in meiner letzten Veröffentlichung hierüber vom Jahre 1904 (Lit. Nr. 5).

Schlußbemerkungen.

Nicht immer ist der Erfolg der Therapie ein günstiger und dauernder, wie ihn die hier und an anderen Stellen von mir veröffentlichten Beobachtungen erkennen lassen. Todesfälle kommen bei sorgsamster Ausführung aller durch die Ätiologie und Natur der Krankheit gebotenen therapeutischen Maßnahmen vor, und zwar dadurch, daß entweder die regenerative Tätigkeit des Markes versagt, oder daß die Kranken schon in zu weit vorgeschrittenem Stadium zur Behandlung kommen. Andererseits gibt es Kranke, welche allen therapeutischen Eingriffen einen derartigen aktiven und passiven Widerstand entgegensetzen, so daß die Bemühungen hierdurch vollkommen vereitelt werden, und die Kranken infolge dieser psychischen Schwierigkeit zugrunde gehen.

Aber abgesehen von diesen Mißerfolgen scheint mir aus genauem Studium der Literatur dieser Krankheit hervorzugehen, daß manche Todesfälle auf das Konto der perniciösen Anämie gesetzt werden, welche nicht eigentlich hierher gehören. Man liest von Todesfällen, bei denen die Blutveränderungen keineswegs sehr hohe Grade erreicht haben, bei denen die Zahl der Erythrocyten nicht unter eine Million und der Hb-Gehalt nicht unter ein Viertel des Normalen her-

untergegangen war. Diese Todesfälle als Folgen einer reinen Bluterkrankung aufzufassen, erscheint mir nicht ohne weiteres gerechtfertigt, und besonders halte ich den Befund von einigen Megaloblasten im Blute nicht für ausreichend, um daraufhin die Krankheit als sichere perniciöse Anämie anzusprechen. Die Fälle meiner eigenen Beobachtung, welche mit dem Tode endigten, zeigten sub finem vitae stets ganz extreme Verschlechterungen der Blutmischung, Herabsetzung des spez. Gewichtes auf 1024 und darunter, Hb-Gehalte von 15 %, Zahlen der Erythrocyten von $^1/_2$ Million und weniger — kurz, Erscheinungen im Blute, welche ohne weiteres erklärten, warum hier das Leben nicht länger gefristet werden konnte.

Dies letztere läßt sich nun nicht erklären, wenn noch eine Zusammensetzung des Blutes vorhanden ist, welche nach aller sonstigen Erfahrung, z. B. bei schweren Blutungen, aber auch länger dauernd im Gefolge von schwerer Sepsis oder Malaria ertragen werden kann, ohne daß das Leben durch diese Anämie an sich gefährdet würde. Ich halte es daher nicht für angängig, einen Todesfall auf Rechnung einer Anämie zu setzen, wenn letztere sich noch durchaus bezüglich ihrer Schwere in den Grenzen hält, welche bei gewöhnlichen sekundären Anämien nicht selten erreicht und vollkommen glücklich überwunden werden.

Diese Krankheits- und Todesfälle dürfen nicht den perniciösen Anämien zugerechnet werden, sondern beanspruchen einen Platz für sich. Ich habe dieselben vor kurzem in einem Vortrage (Lit. Nr. 4) näher charakterisiert als **„tödlich verlaufende Kachexien ohne anatomisch nachweisbare Ursache“.** Diese Krankheitsfälle sind dadurch ausgezeichnet, daß sich in ähnlicher Weise wie beim Karzinom eine progrediente Abmagerung, Kraftlosigkeit und Blutarmut entwickelt, welche, wie Untersuchungen des Stoffwechsels zeigen, auf einem vermehrten Zerfall von Eiweißstoffen beruhen, ohne daß es jedoch möglich wäre, intra vitam irgend einen Anhaltepunkt für die Entstehung dieses schweren Leidens zu finden.

Auch die Obduktionen ergeben bezüglich der Ätiologie vollständig negative Befunde in bezug auf Organerkrankungen, Parasiten usw., so daß diese Fälle, welche meiner Erfahrung nach keineswegs selten sind, zunächst schlechthin unerklärlich sind. Das, was diese Fälle von der perniciösen Anämie unterscheidet, ist das stärkere Hervortreten einer echten Kachexie, d. h. vermehrter Protoplasmazerstörung gegenüber der Anämie, welche stets deutlich ausgesprochen ist, aber nicht so hohe Grade zeigt, wie bei der perniciösen Anämie.

Diese kurz skizzierten Kachexien zeigen gewisse Ähnlichkeiten

mit den Erscheinungen des Morbus Addisonii, nur daß die Hautpigmentierungen bei jenen nicht vorhanden sind, sie legen aber den Gedanken nahe, in allen derartigen Fällen bei der Obduktion dem Verhalten der Nebennieren und des Plexus solaris genaue Aufmerksamkeit zu schenken, und zwar nicht allein in bezug auf grobe anatomische Veränderungen, sondern auch auf histologische Befunde an der sog. „chromaffinen Substanz" dieser Organe, deren physiologische Bedeutung neuerdings von Kohn, Wiesel u. a. hoch angeschlagen wird und deren Zugrundegehen für das Zustandekommen der Addison-Kachexie eine wichtige Rolle spielen soll.

Als wichtigsten klinischen Befund habe ich bei diesen Kranken das Fehlen der Magensäure hervorgehoben und die Entstehung der Kachexie in ähnlicher Weise auf Bildung von toxischen Produkten der Eiweißzersetzung im Darme zurückgeführt, wie auf S. 315 näher auseinandergesetzt wurde. Ich halte es für sehr wohl möglich, daß diese Giftstoffe ähnlich wie bei Karzinom in einem Falle vorzugsweise als Blutgifte anämisierend wirken, im anderen als allgemeine Protoplasmagifte kachektisierend wirken, und habe auch für diese letzteren Folgeerscheinungen auf günstige Erfahrungen mit einer energischen Säuberungstherapie des Magendarmkanals hingewiesen.

Jedenfalls liegt in diesen Beobachtungen der Hinweis, das interessante Kapitel dieser schweren Erkrankungen durch intensive klinische Beobachtungen weiter zu differenzieren und zu klären und nicht jeden dunklen Todesfall, der allenfalls auf das Gesamtbild der perniciösen Anämie passen würde, dessen Blutbefund aber keineswegs den Eintritt des tödlichen Ausganges erklärt, dieser Krankheitsgruppe zuzurechnen.

Ältere Literatur.

Askanazy. Zeitschr. f. klin. Med. Bd. 23. 1893. S. 80.

Baginski. Sitzungsber. d. Berl. med. Ges. 1894. 7. Febr.

Bartels. Berl. klin. Wochenschr. 1888. Nr. 3.

Bernheim. Revue méd. de l'Est. 1879. S. 687.

Biermer, A. 1. Tagebl. der 42. Vers. deutscher Naturf. u. Ärzte. Dresden 1868. Nr. 8. IX. Sekt. S. 173. — Korrespondenzbl. für schweiz. Ärzte. Jahrg. II. 1872. Nr. 1.

Browicz. IX. Kongr. f. inn. Med. 1890.

Curtius. Philadelph. med. times. 1885. April.

Davidson. Edinb. med. Journ. 1880. Aug.

De Castro, José Maria. Die progr. pernic. Anämie. Diss. Greifswald 1879.

Dmochowski u. Janowski, Zieglers Beitr. Bd. 17. 1895. S. 221.

Ehrlich. Verhandl. d. Kongr. f. inn. Med. Leipzig 1892.

Eichhorst. Die progr. pernic. Anämie. Leipzig 1876.

Eisenlohr. 1. Deutsch. Arch. f. klin. Med. Bd. 20. 1877. — 2. Deutsche med. Wochenschr. 1892. Nr. 49.

Erb. Virch. Arch. Bd. 34. 1865. S. 138.

Escherich. Wien. klin. Wochenschr. 1892. Nr. 13/14.
Ewald, C. A. 1. Berl. klin. Wochenschr. 1895. Nr. 45. — 2. Klinik der Verdauungskrankheiten. 1893. II. S. 194.
Fenwick. Lancet. 1877. II. S. 1.
Fränkel. Charité-Annalen. III. 1878.
Frankenhäuser. Centralbl. f. d. med. Wiss. 1883. Nr. 4.
Grawitz, P. Virch. Arch. Bd. 76. 1879.
Gusserow. Arch. f. Gynäkol. Bd. 2. 1871.
Hampeln. St. Petersb. med. Wochenschr. 1870. Nr. 21.
Hayem. Du sang etc. 1889. S. 808.
Henrot. Assoc. française pour l'avancement des sciences. Nancy 1886. Vol. II. S. 755.
Herrick. Journ. of the American. med. associat. 1896. 20. Januar.
Hindenlang. Virch. Arch. Bd. 79. 1880.
Hoffmann. Lehrb. d. Konstitutionskrankheiten. 1893.
Hunter, W. 1. Lancet. 1888. Sept. — 2. The practitioner. Vol. XII. 1888. S. 81. — 3. Ibidem. Vol. XIII. 1889.
v. Jaksch. Zeitschr. f. klin. Med. 1894. Bd. 24.
Immermann. v. Ziemßens Handb. d. spez. Path. u. Therap. 1875. Bd. 13.
Kahler. Prag. med. Wochenschr. Nr. 38—45. 1880.
Krukenberg. Dissert. Halle 1879.
Krüger. St. Petersb. med. Wochenschr. 1892. Nr. 20.
Laache. Die Anämie. Christiania 1883.
Lebert. Handb. d. allg. Path. u. Ther. Tübingen 1876.
Lépine. Snr les anémies progressives. Rév. d. méd. 1877.
Lenbe, W. O. Berl. klin. Wochenschr. 1879. Nr. 44.
Lewy. Zieglers Beitr. 1886. Heft I.
Litten, M. 1. Berl. klin. Wochenschr. 1877. Nr. 1. — 2. Ibidem. 1877. Nr. 19/20. — 3. Verhandl. d. VI. Kongr. f. inn. Med. 1887.
Litten, M. u. Orth. Berl. klin. Wochenschr. 1877.
Lussana. Rivista clinica. 1889. Nr. 4.
Maragliano. Kongr. f. inn. Med. 1892. S. 152.
Müller, Fr. Charité-Annalen. 1889. S. 253.
Müller, H. Die progress. pernic. Anämie. Zürich 1877.
Müller, H. F. Deutsches Arch. f. klin. Med. Bd. 48 u. 50.
Mosler u. Gast. Deutsche med. Wochenschr. 1885. S. 447.
v. Noorden (1). Charité-Annalen. Bd. 16. 1891. S. 217. — (2) Zeitschr. f. klin. Med. Bd. 17. 1890.
Nothnagel. 1. Deutsches Arch. f. klin. Med. Bd. 24. 1879. — 2. Pernic. Knochenerkrankung. Festschr. zu Virchows 70. Geburtstag. 1891.
Neumann, E. 1. Berl. klin. Wochenschr. 1877. Nr. 47. — 2. Zeitschr. f. klin. Med. III. 1881. Heft 3.
Oppel. Zusammenfassendes Referat über Blutbildung. Centralbl. f. allg. Pathol. Bd. 3. 1894. Nr. 5 u. 6.
Osler. 1. Centralbl. f. d. med. Wiss. 1878. Nr. 26. — 2. Amer. journ. of med. scienc. 1886. Nr. 4.
Perles. Lo sperimentale. Bd. 53. 1884. S. 239.
Pfannkuch. Deutsche med. Wochenschr. 1879. Nr. 48.
Ponfick. 1. Berl. klin. Wochenschr. 1873. Nr. 1. — 2. Virch. Arch. Bd. 56.
Pye-Smith. Virch. Arch. 1875.

Quincke. 1. Centralbl. f. d. med. Wiss. 1877. Nr. 47. — 2. Deutsches Arch. f. klin. Med. XX. — 3. Ibidem. Bd. 25. u. 27.
Quinquaud. Compt. rend. 1879. T. 88. S. 23.
Rindfleisch. 1. Virch. Arch. Bd. 121. H. 1. — 2. Arch. f. mikr. Anat. Bd. 17. 1880.
Sandoz. Korrespondenzbl. f. schweiz. Ärzte. 1887. 15. Sept.
Sasaki. Virch. Arch. Bd. 96. 1884. S. 287.
Scheby-Buch. Deutsches Arch. f. klin. Med. Bd. 17. 1876.
Schollenbruch. Ärztl. Intelligenzbl. 1882. Nr. 35.
Schubert. Beitr. zur Kasuistik der progr. pernic. Anämie. Diss.. Breslau 1881.
Senator. Berl. klin. Wochenschr. 1895. S. 418.
Silbermann, O. Berl. klin. Wochenschr. 1886. S. 473.
Stockmann, Ralph. Brit. med. Journ. 1895. S. 1029 u. 1083.
Stühlen. Deutsches Arch. f. klin. Med. Bd. 54. 1895. S. 248.
Uhthoff. Klin. Monatsbl. f. Augenheilk. 1880. Nr. 12.
Waldstein, L. Virch. Arch. Bd. 91.
Weigert. Virch. Arch. Bd. 79. S. 387.
Worm-Müller. Norsk Magazin for Lägevid. Bd. 9. 1880.

Neuere Literatur.

Baumstark. Arch. f. Verdauungskrkht. Bd. IX.
Benda. Diskuss. im Verein f. inn. Med. 1898/99. S. 228.
Bloch u. Hirschfeld. Über die weißen Blutk. im Blute u. Knochenmarke bei der Bierm. progr. Anämie. Berl. klin. Wochenschr. 1901. Nr. 40.
Bloch. Deutsches Arch. f. klin. Med. Bd. 77. 1903. S. 339.
Boedeker u. Juliusburger. Über Rückenmarksbefunde bei zwei Fällen, die unter dem Bilde schwerer spinaler Erkrankung und progr. Anämie lokal verlaufen sind. Neurol. Centralbl. 1896. S. 326.
Bohland. Münch. med. Wochenschr. 1894. Nr. 46.
Byrom-Bramwell. Anæmia and diseases of the ductless glands. Edinburgh 1899.
v. Bunge (2). Lehrbuch d. Physiologie des Menschen. Bd. II. 1901.
Capps. Journ. of medic. research. Vol. X. 1903. Nr. 3.
Ehrlich u. Lazarus. Die Anämie. Nothnagels spez. Pathol. u. Ther. Bd. VIII. 1. Teil. 1898.
Engel, C. S. (1). Über embryonale u. patholog. rote Blutkörperchen. Verhdlg. des Vereins f. inn. Med. 1898/99. S. 216. — (2) Können wir aus der Zusammensetzung des anäm. Blutes einen Schluß auf den Zustand der Blutbildungsorgane ziehen? Münch. med. Wochenschr. 1901. Nr. 4.
Ewald (3). Diskuss. im Verein f. inn. Med. Dt. med. Wochenschr. 1898. Nr. 34. — (4) Blutungen aus Hämorrhoidalvenen. Therapie d. Gegenwart. 1899. Nr. 11.
Faber u. Bloch. Über die pathol. Veränderungen im Digestionstraktus bei der pernic. Anämie. Zeitschr. f. klin. Med. 1900. Bd. 40. S. 98 und Arch. f. Verdauungskrkht. Bd. 10. 1903. S. 1.
Grawitz, E. (1). Über Begriffsbestimmung, Ursachen und Behandlung der progr. pernic. Anämie. Berl. klin. Wochenschr. 1898. Nr. 32. — (2) Zur Frage der enterogenen Entstehung schwerer Anämien. Ebenda 1901. Nr. 24. — (3) Klin. Beobacht. über d. Bildung plasmotroper Stoffe usw. Dt. med. Wochenschr. 1901. Nr. 52. — (4) Über tödlich verlaufende Kachexien ohne anatomisch nachweisbare Ursachen. Berl. klin. Wochenschr. 1903. Nr. 25/26. — (5) Neuere Erfahrungen über die Therapie d. pern. Anämie. Dt. med. Wochenschr. 1904. Nr. 30/31.
Hamel. Dt. Arch. f. klin. Med. Bd. 57. S. 357.

v. Hößlin. Münch. med. Wochenschr. 1903. Nr. 16.
Hunter, W. (4). The pathology of pernic. anæmia. Brit. med. Journ. Febr. 1896. — (5) Further observations on pernic. anæmia. Lancet. 1900. Jan. 27. — (6) West-London. medic. Journ. July 1901. — (7) Lancet. Jan. 1903.
Jacob u. Moxter. Rückenmarkserkrankungen und Veränderungen bei tödlich verlaufenden Anämien. Verhandlungen des Vereins für innere Medizin. Berlin 1898/99. S. 95.
Koch, M. Über Veränderungen am Magen und Darm bei der pernic. Anämie. Diss. Berlin 1898.
Kohn. Wien. klin. Wochenschr. 1903. Nr. 47.
Kraus. Berl. klin. Wochenschr. 1905. Nr. 44.
Krokiewicz. Wien. klin. Wochenschr. 1903. Nr. 19.
Lapinski. Über Veränderungen der Nerven bei akuten Störungen der Blutzufuhr. Dt. Zeitschr. f. Nervenheilk. Bd. 15. Heft 5/6.
Lenoble. Revue de médic. 1897. Nr. 6.
v. Leube. Über einen Fall von rapid verlaufener schwerer Anämie mit gleichzeitiger leukämischer Beschaffenheit des Blutes. Sitzungsber. der physik.-med. Gesellsch. Würzburg 1900.
Leichtenstern. Über Ankylostoma duodenale. Wiener klin. Rundschau. 1898. Nr. 23—27.
Marburg. Wien. klin. Wochenschr. 1900. Nr. 29.
Martius (1). Achylia gastrica, ihre Ursachen und ihre Folgen. Leipzig u. Wien. Deutike. 1897. — (2) Achylie u. pern. An. Mediz. Klinik. 1904. H. 1.
von Morazewski (3). Stoffwechselvers. bei schwerer Anämie. Virchows Arch. 1900. Bd. 159. S. 221.
Minnich. Zur Kenntnis der im Verlaufe der pernic. Anämie beobachteten Spinalerkrankungen. Zeitschr. f. klin. Med. Bd. 21 u. 22. 1892/93.
Möller. Zit. bei Faber u. Bloch.
Monti. Die Kinderheilkunde. Wien 1898. S. 644.
Nonne. Beiträge zur Kenntnis der im Verlaufe der pernic. Anämie beobachteten Spinalerkrankungen. Arch. f. Psychiatrie. Bd. 25. 1893. — Ferner: Deutsche Zeitschr. f. Nervenheilk. Bd. 6. 1895 und Bd. 14, Heft 3/4. Münch. med. Wochenschrift. 1896. S. 329.
Pappenheim. S. Lit. in Kap. VIII.
Rosenquist. Über den Eiweißzerfall bei der pern., spez. durch den Bothrioc. hervorgerufenen Anämie. Berl. klin. Wochenschr. 1901. Nr. 25.
Sänger. Darmveränderung bei pern. Anämie. Diss. Greifswald 1901.
Schaumann. 1. Zur Kenntnis der sog. Bothriocephalusanämie. Berlin 1894. — 2. Die pernic. Anämie im Lichte der modernen Gifthypothese. Volkm. Sammlung klin. Vortr. Nr. 287. 1900.
Schaumann u. Tallquist. Über die blutkörperchenauflösenden Eigenschaften des breiten Bandwurmes. Dt. med. Wochenschr. 1898. Nr. 20.
Scott Warthin. Patholog. of pern. An. Amer. Journ. of med. sc. 1902. Oct.
Senator. Berl. klin. Wochenschr. 1900. S. 30.
Sinkler u. Eshner. Three cases of essential anæmia in one family. Amer. Journ. of med. scienc. 1896. Sept.
Stadelmann. Diskuss. im Verein f. inn. Med. Verhandl. 1898/99. S. 232.
v. Stejskal u. Erben. Stoffwechselversuche bei pernic. Anämie. Zeitschr. f. klin. Med. 1900. Bd. 40. S. 165.
Stieda. Centralbl. f. Gynäkologie. 1897. Nr. 44.

Strauß, H. Unters. über die Resorption u. den Stoffwechsel bei Apepsia gastrica mit bes. Berücksichtigung der pernic. An. Zeitschr. f. klin. Med. Bd. 41. 1900.

Derselbe. Zur Frage der Beziehungen zw. pern. Anämie und Magendarmkanal. Berl. klin. Wochenschr. 1902. Nr. 34.

Strauß u. Rohnstein. Die Blutzusammensetzung bei den verschiedenen Anämien. Berlin 1901.

Syllaba. La pathogénie de l'anémie pern. Arch. génér. de med. 1904. 20. Sept.

Theodor. Ein Fall von progr. pern. Anämie im Kindesalter. Arch. f. Kinderheilk. Bd. 28. 1900.

Umber. Deutsche Klinik v. Leyden u. Klemperer. 80. Lieferung.

v. Voß. Anatom. u. experim. Untersuchungen über die Rückenmarksveränderungen bei Anämie. Dt. Arch. f. klin. Med. Bd. 58. 1897. S. 489.

Wasbutzki. Arch. f. exper. Pathol. Bd. 26.

Wiesel. Wien. klin. Wochenschr. 1903. Nr. 32.

v. Ziemßen. Zur Methode der subkut. Anwendung des Arsens. Dt. Arch f. klin. Med. Bd. 56. 1896. S. 124.

XIV. Kapitel.

Die Chlorose.

Unter Chlorose, Bleichsucht, versteht man eine Form von Anämie, welche in bezug auf ihre Entstehung, ihre besondere Symptomatologie und den Krankheitsverlauf schon seit Hippokrates von anderen Anämien scharf unterschieden worden ist und heute noch eine Krankheitsgruppe für sich bildet, die einer gesonderten Besprechung bedarf.

Dieser Gruppe gehören fast ausschließlich junge Mädchen und junge Frauen an, welche in ihrem Äußern die Anämie durch eine auffällige Blässe der Haut und der Schleimhäute verraten. Gleichzeitig besteht in vielen Fällen eine mehr oder weniger stark ausgesprochene gelbliche Färbung, welche unter Umständen bis ins Grünliche spielen kann, und, wie sich dies in der Pathologie öfters findet, ist nach diesem keineswegs besonders wichtigen und auch nicht so sehr häufigen Symptom der Grünfärbung derjenige Name entstanden, welcher seit langem den ganzen Symptomenkomplex umgreift und sich in den Ländern aller Zungen eingebürgert hat, nämlich der Name „Chlorose“ (von $\chi\lambda\omega\rho\acute{o}\varsigma$ = grünlich).

Der Begriff „Chlorose“ wird von manchen Ärzten sehr weit gefaßt, und jede Anämie heranwachsender Mädchen demgemäß als chlorotische Erscheinung bezeichnet. Vor dieser Verallgemeinerung des Krankheitsbegriffes kann nicht genug gewarnt werden, denn erstens ist die Chlorose auch nach den neueren Kenntnissen von der Zusammensetzung des Blutes durchaus eine Krankheit sui generis, zweitens können junge Mädchen ebenso wie Erwachsene durch die allerverschiedensten Ursachen anämisch werden, und es liegt die große Gefahr vor, daß eine schwere anämisierende Grundkrankheit (Tuberkulose usw.) übersehen wird, wenn man alle möglichen Anämien dieses jugendlichen Alters mit dem Begriffe der Chlorose zusammenwirft.

Es dürfte daher nützlich sein, die Symptome der Chlorose in Kürze vorweg zu besprechen und auf die Eigenarten dieser Anämie gegenüber den gewöhnlichen symptomatischen Anämien hinzuweisen.

Die Symptome.

Die allgemeine Blässe der Haut und der sichtbaren Schleimhäute an Konjunktiven und Lippen bildet das erste und hervorstechendste Merkmal der Krankheit. Diese Blässe spielt, wie erwähnt, oft ins Gelbliche und in schweren Fällen sogar ins Grünliche, die sichtbaren Hautgefäße sind von sehr geringer Blutfüllung, die Venen erscheinen als bläulichgraue Linien in der äußerst blutarmen Haut.

Neben dieser mehr blassen oder blaßgelblichen Färbung der Haut bestehen in vielen Fällen dunkelgraue Schatten um die Augen, und ferner ist besonders bemerkenswert, daß keinerlei Zeichen von Abmagerung an dem Fettgewebe der Haut vorhanden sind, daß im Gegenteil viele dieser Kranken sich durch ein besonders reichliches Fettpolster auszeichnen.

Schon hieraus geht hervor, daß diese Form der Blutarmut nicht auf einer allgemeinen Kachexie beruht, daß sie vielmehr häufig an sehr wohlgenährten Individuen zu beobachten ist, ein Punkt, welcher auch bei der sonstigen Organuntersuchung sich bestätigt.

Außer dieser Beschaffenheit der Haut fällt ferner bei der Mehrzahl der Chlorotischen eine mehr oder minder ausgeprägte ödematöse Durchtränkung der Haut auf, so daß z. B. die unteren Augenlider oft leicht geschwollen erscheinen und am Rücken und den Knöcheln Fingereindrücke dentlich stehen bleiben.

Alle diese äußeren Zeichen verleihen den Kranken ein eigenartiges pastöses Äußere, welches auf den ersten Blick lebhaft an das Aussehen bei frischer Nierenentzündung erinnert, womit allerdings die gelbliche Farbe nicht übereinstimmt.

Der Zirkulationsapparat zeigt zahlreiche auffällige Symptome. Am Herzen finden sich fast ausnahmslos Verbreiterungen der Dämpfungsgrenzen nach rechts und nach links. Die aufgelegte Hand spürt besonders über der Pulmonalarterie ein deutliches systolisches Schwirren, und bei der Auskultation hört man in der auffälligsten Weise systolische Geräusche, welche häufig einen eigentümlichen blasenden Charakter haben.

Diese Herzgeräusche sind seit langem bekannt und Gegenstand vielseitigen Studiums gewesen, trotzdem aber sind die Ansichten über ihre Entstehung bis heute keineswegs einheitlich geklärt. Die Geräusche sind fast stets am lautesten über der Pulmonalarterie, und man

hat sie vorzugsweise dadurch zu erklären gesucht, daß der Herzmuskel infolge mangelhafter Blutversorgung erschlafft sei, daß die Papillarmuskeln sich nicht mit der nötigen Kraft kontrahieren und infolgedessen eine relative Schlußunfähigkeit der atrioventrikulären Klappen bei der Systole eintritt, die ein Rückströmen des Blutes nach den Vorhöfen, ebenso wie bei einer organischen Mitralinsufficienz, bewirkt.

So viel ist sicher, daß diese systolischen Geräusche mit der anämischen Blutbeschaffenheit eng zusammenhängen, daß sie entstehen, wenn die Krankheit sich ausbildet, und daß sie schwinden bei der Besserung des allgemeinen Krankheitsbildes.

Man hat sie infolgedessen mit Fug und Recht zur Unterscheidung von den Herzgeräuschen der Klappenfehler, die man als „organische“ bezeichnet, „anämische“ Herzgeräusche genannt, und die genaue Kenntnis dieser Verhältnisse ist um so wichtiger, als es eine der häufigsten Aufgaben des Arztes ist, zu entscheiden, ob Veränderungen und Geräusche am Herzen, zumal bei jugendlichen Personen, auf dem Bestehen eines Herzklappenfehlers beruhen, oder ob sie nur Begleiterscheinungen von Blutarmut sind. Als Beispiel für die Wichtigkeit dieser differential-diagnostischen Unterscheidung führe ich die Aushebung zum Militärdienst an, bei welcher diese Frage häufig eine große folgenreiche Wichtigkeit besitzt.

Als Anhaltspunkte für die Praxis in solchen Entscheidungen dienen folgende wichtige Punkte, welche für anämische Herzgeräusche sprechen:

1. das Bestehen einer deutlichen Anämie;
2. das gleichzeitige Auftreten des systolischen Geräusches an mehreren Ostien;
3. das besonders starke Auftreten am pulmonalen Ostium;
4. das Fehlen des verstärkten zweiten Pulmonaltones, welcher die Fehler der Mitralklappe konstant begleitet.

Es muß aber ausdrücklich betont werden, daß, so einfach diese theoretischen Sätze klingen, häufig doch in der Praxis Schwierigkeiten bei diesen Entscheidungen entstehen, für deren Überwindung einmal eine größere Übung in derartigen Untersuchungen und andererseits die fortlaufende Beobachtung der Patienten ausschlaggebend ist, da, wie gesagt, die anämischen Geräusche vorübergehend sind, die organischen Herzgeräusche dagegen zumeist bleiben.

Auch die Beschaffenheit des Pulses liefert keine sicheren Anhaltspunkte für diese Frage. Der Puls ist bei Bleichsüchtigen zumeist einfach beschleunigt, von wechselnder Stärke und häufig leicht dikrot, auch hat man in einzelnen Fällen das Auftreten eines Cruraltones beobachtet. Jedenfalls bietet der Puls der Chlorotischen keine charakteristischen Veränderungen dar.

Die Beschleunigung des Herzschlages und des Pulses wird wohl mit Recht allgemein auf die Verminderung des Blutrotes zurückgeführt, da das Blut, um die Oxydationen im ganzen Organismus in der erforderlichen Weise leisten zu können, schneller zirkulieren muß als bei dem Vorhandensein einer normalen Menge von Hämoglobin. Es gehört sonach die Beschleunigung der Herzaktion zu den gewöhnlichsten Zeichen der Chlorose, wie auch anderer Formen der Anämie.

Subjektiv empfinden die Kranken diese Herzbeschleunigung häufig

in lebhafter Weise, so daß sich ein lästiges Gefühl von Herzklopfen ausbildet, welches schon in den ältesten Schriften als hervorstechendes Symptom der Chlorose erwähnt wird. Dieses Gefühl steigert sich, sobald die Kranken irgendwelche starken körperlichen Bewegungen machen, häusliche Arbeit verrichten, Treppen steigen usw. Sie werden infolge hiervon leicht atemlos, und das rasche Klopfen des Herzens, welches infolge dieser geringfügigen Anstrengungen auftritt, bleibt dann häufig auch hinterher als subjektives, sehr lästiges Gefühl bestehen.

Auffällig ist hierbei, daß manche solcher Chlorotischen, welche tagsüber bei der geringsten Anstrengung außer Atem geraten, fähig sind, des Abends auf einem Balle in intensivster Weise sich dem Tanze hinzugeben und stundenlang diese Strapazen zu ertragen, ohne daß die Atemnot auch nur annähernd so hohe Grade erreicht, wie tagsüber, z. B. nach dem Steigen einer Treppe. Freilich pflegt am Morgen nach einer derartigen Überanstrengung eine besonders starke allgemeine Erschlaffung zu bestehen.

Ebenso wie die Geräusche am Herzen sind bei diesen Kranken seit altersher Venengeräusche bekannt, welche als „Nonnensausen“ oder als „Bruit de diable“ bezeichnet werden. Man auskultiert diese Geräusche am besten über der Articulatio sternoclavicularis, wobei darauf geachtet werden muß, daß der Hals nicht zu stark seitlich gedreht wird, da sonst auch bei Gesunden dieses Geräusch auftritt. Dasselbe entsteht dadurch, daß die Vena jugularis hinter der genannten Articulatio durch straffe Bänder fixiert ist, so daß sie sich an dieser Stelle nicht mit der Leichtigkeit verengern und ausdehnen kann, wie das z. B. weiter oben am Halse geschieht. Wenn nun bei Anämischen der Füllungszustand der Venen ein geringerer ist, das Volumen derselben sich verkleinert, so treten beim Übergang des Blutes aus den engeren Partien in diesen erwähnten weniger nachgiebigen Teil Stromdifferenzen auf, welche zur Entstehung dieses Geräusches führen. Dies ist wenigstens die gewöhnliche Erklärung der auffälligen Venengeräusche, welche allerdings insofern unbefriedigend ist, als bei manchen anämischen Zuständen, bei welchen das Blut viel stärker verschlechtert ist, als bei Chlorose, also noch günstigere Bedingungen für die Entstehung dieser Geräusche bestehen, nichts davon wahrzunehmen ist.

Thrombosen der Venen, besonders an den Unter- und Oberschenkeln, seltener am Arme, ferner in der Subclavia und Jugularis, ja sogar primäre Thrombosen der Hirnsinus sind von Bourdillon, Schweitzer, Batle, Kockel beobachtet worden. Weinberger beschreibt einen Fall, bei dem der Thrombus sich bis in die Cava inferior

erstreckte und demgemäß ausgedehnte Zirkulationsstörungen am Rumpfe hervorrief. Selbst dieser Fall gelangte zur Heilung, und es scheint sich bei den meisten Fällen um gutartige Thrombosen ohne entzündliche Phlebitiden zu handeln.

Der Respirationsapparat läßt bei Chlorotischen wenig Abweichungen erkennen. Als häufigste Erscheinung dürfte eine Beschleunigung der Zahl der Atemzüge zu gelten haben, welche bei vielen dieser Kranken auftritt und ebenso wie die Herzbeschleunigung auf die relative Sauerstoffarmut des Blutes zurückzuführen ist. Diese Beschleunigung der Atmung ist indes kein Charakteristikum für chlorotische Anämie, sondern findet sich ebenso bei anderweitig entstandener Hämoglobinverarmung.

Viel zahlreicher sind die Symptome, welche sich am **Verdauungsapparat** abspielen. Hier findet sich zunächst als fast konstantes Zeichen Appetitlosigkeit und Widerwille gegen mancherlei Speisen, z. B. Fleischnahrung, dagegen auf der anderen Seite, und das ist eines der eigentümlichsten Symptome dieser Krankheit, ein absonderlicher Appetit auf schwere oder gar nicht verdauliche Sachen. So haben viele dieser Kranken eine besondere Neigung zu sauren Speisen, Essig, marinierten Sachen, ferner aber auch auf Kalk, Kreide, Schieferstaub u. dergl., Gelüste, welche außerordentlich an ähnliche Neigungen der Frauen in der Schwangerschaft erinnern.

Von seiten des Magens besteht in vielen Fällen eine auffällige Schlaffheit der Muskulatur, welche nicht selten zu Erweiterungen und Lageveränderungen führt. Doch kann ich mich nicht der Ansicht von Meinert anschließen, welcher die Gastroptose, d. h. das pathologische Herabsinken des Magenfundus, als ein konstantes Zeichen der Chlorose betrachtet und es gar für die Entstehung des ganzen Krankheitsbildes verantwortlich macht.

Tatsächlich findet sich bei jungen Mädchen infolge des Schnürens und Korsettragens sehr häufig eine Verdrängung des Magens aus seinen normalen Grenzen, und da infolge der Anämie eine allgemeine Muskelschwäche bei diesen Mädchen besteht, so liegen die Bedingungen für die Ausbildung einer Gastroptose und Dilatation als Folge des Stagnierens der Speisen und der Einschnürung von außen sehr günstig; indes fand Rostoski neuerdings bei speziell auf diesen Punkt gerichteten Untersuchungen an der v. Leubeschen Klinik nur bei 26 Prozent der Chlorotischen eine sicher nachweisbare Gastroptose.

Die sekretorische Tätigkeit des Magens ist in vielen Fällen ganz normal; in einer Reihe anderer Fälle besteht übermäßige Salzsäureproduktion, in anderen zu geringe. Doch sind dies Verhältnisse, welche man niemals ohne weiteres, etwa aus den subjektiven Beschwerden

oder der Neigung zum Verschlucken von Kreide schließen kann, sondern immer durch direkte Untersuchung des Mageninhaltes feststellen muß.

Die Darmtätigkeit ist in der Mehrzahl der Fälle gestört und Verstopfung eines der gewöhnlichsten Begleitsymptome der Chlorose, so daß sich auch hier, wie wir weiterhin sehen werden, Theorien entwickelt haben, welche die Entstehung der ganzen Krankheit aus dieser Erscheinung abgeleitet haben.

Die Milz ist in einer Anzahl von Fällen vergrößert und kann sogar deutlich palpabel werden. Nach der Statistik von v. Noorden ist diese Milzvergrößerung indes so inkonstant, daß man sie schwerlich zu den wichtigeren Symptomen der Krankheit zählen kann, geschweige denn, wie Clément annimmt, als einen Beweis für die infektiöse Natur der Chlorose ansehen darf.

Über den Stoffwechsel der Chlorotischen liegen exakte Untersuchungen besonders durch v. Noorden und seine Schüler vor, aus welchen hervorgeht, daß bei diesen Kranken kein besonders gesteigerter Eiweißzerfall stattfindet und auch die Ausscheidung des Harnstoffs keine nennenswerten Veränderungen zeigt.

Die Körperwärme ist weder gesteigert noch herabgesetzt. Das Auftreten fieberhafter Bewegungen dürfte wohl meist auf irgendwelche Komplikationen zurückzuführen sein. Leichte vorübergehende Temperatursteigerungen ohne nachweisbare organische Veränderungen kommen bei einzelnen Fällen vor, und es ist bei der nahen Verwandtschaft der Chlorose mit der Hysterie — eine Tatsache, die uns weiterhin noch mehrfach beschäftigen wird — darauf hinzuweisen, daß auch bei ausgesprochener Hysterie hin und wieder Fieberbewegungen vorkommen, die einstweilen sich noch nicht befriedigend erklären lassen.

Die Geschlechtsfunktionen sind bei den Chlorotischen in verschiedenartiger Weise gestört, und auch hier wieder begegnen wir der Erscheinung, daß aus diesen Störungen die Krankheit selbst in ihrer Entstehung abgeleitet worden ist.

Die Störungen betreffen die Menstruation, welche bei chlorotischen Mädchen meist verspätet eintritt, oder wo sie schon im Gange war, mit dem Einsetzen der Chlorose schwindet oder wenigstens sehr viel spärlicher auftritt. Im Gegensatze hierzu leiden andere Chlorotische an auffällig starker Menstruation, welche manchmal in kürzeren Pausen als normal auftritt, und gleichzeitig bestehen zumeist sehr heftige Beschwerden beim Eintritt der Menstruation, Kopfschmerzen, allgemeines Übelsein, Unterleibsschmerzen usw.

Gegenüber der Ansicht aber, daß diese Menstruationsanomalien der eigentliche Grund des Auftretens der Chlorose seien, muß hervor-

gehoben werden, daß sehr viele Chlorotische bis zum Ausbruch ihrer Krankheit vollkommen normal menstruiert sind, so daß diejenigen Anomalien, welche sich alsdann während des Bestehens der Chlorose ausbilden, unzweifelhaft als sekundäre aufgefaßt werden müssen.

Auch das Auftreten von Fluor albus ist ein sehr häufiges Ereignis bei Chlorotischen.

Ganz besonders zahlreich sind bei Chlorotischen **die Symptome von seiten des Nervensystems,** und zwar muß man hierbei zwei Gruppen unterscheiden, von welchen die eine unschwer als reine Folgeerscheinung der anämischen Blutbeschaffenheit aufzufassen ist, die andere dagegen einen ganz selbständigen Charakter besitzt und eine besondere Bedeutung beansprucht. Zu der ersten Gruppe der durch die Anämie bedingten Symptome gehört besonders das Auftreten von Schwindel, Schwarzwerden vor den Augen, Ohnmachten, die sich unschwer durch die mangelhafte Versorgung des Gehirns mit Blut erklären lassen, zumal sich alle diese Symptome bessern, sobald die Kranken in horizontaler Lage verharren und dadurch die Blutzufuhr zum Gehirn erleichtern, während sie in der deutlichsten Weise auftreten, sobald die Kranken sich aufrichten oder zu gehen versuchen. Diese Erscheinungen von Gehirnanämie infolge der erschwerten Zufuhr sauerstoffarmen Blutes treten auch bei anderen Formen von Anämie in derselben Weise in die Erscheinung.

Zur zweiten Gruppe der selbständigen Nervensymptome gehören vor allen Dingen psychische Anomalien, die sich in Veränderung der Stimmung, in Unlust zu geistigen oder körperlichen Arbeiten äußern, sofern die letzteren nichts Anregendes für die Kranken haben, während auf der anderen Seite ganz erhebliche Anstrengungen, wie z. B. die erwähnten Tanzbewegungen, stundenlang ohne besondere Belästigung ertragen werden können.

Von seiten der sensiblen Sphäre finden sich häufig Anästhesien an verschiedenen Stellen der Haut, auch der Schleimhäute, z. B. des Rachens; in anderen Fällen wieder bestehen Hyperästhesien, und ganz besonders treten neuralgische Beschwerden in verschiedenen Nervengebieten auf, von denen als besonders häufig Intercostalschmerzen zu erwähnen sind, die, wenn sie auf der linken Seite bestehen, häufig fälschlicherweise auf die Milz bezogen werden und als sog. „Milzstechen“ von den Kranken geklagt werden.

Motorische Störungen sind ebenfalls häufige Begleiterscheinungen. So lassen sich Paresen verschiedener Kehlkopfmuskeln, aber auch der Extremitätenmuskeln nicht selten nachweisen.

Das Verhalten der Reflexe ist verschieden. Vielfach erfolgen

dieselben in normaler Stärke, manchmal sind sie herabgesetzt, in anderen Fällen wieder gesteigert.

Sehr wichtig sind ferner Störungen von seiten des Sympathicus, welche sich in abnormer Innervation der Gefäße äußern. So beobachtet man bei diesen Kranken sehr häufig ein abnorm leichtes Erröten und schnell darauf folgendes Erblassen der Haut. Auch das Auftreten von Erythemflecken am Rumpfe gehört hierher.

An den Sinnesorganen finden sich besonders häufig Störungen des Sehvermögens, die sich in den meisten Fällen als leichte Ermüdbarkeit beim Lesen, Nähen usw. äußern und in der Mehrzahl der Fälle auf Schwäche der Augenmuskeln und des Akkommodationsapparates zurückzuführen sind.

Auf das Vorkommen von Neuritis optica bei Chlorose machte zuerst Hirschberg aufmerksam, später berichteten Saundby und Eales über den Augenbefund bei 50 Chlorotischen, welcher in 32% Veränderungen und in 8% Neuroretinitis aufwies. Jameson Evans weist neuerdings darauf hin, daß diese Neuritiden eine gute Prognose geben, wenn sie frühzeitig erkannt und behandelt werden.

Ich empfehle aus eigener Erfahrung dringend, Chlorotische, wie überhaupt alle schwerer Anämischen beim Beginne der Behandlung zu ophthalmoskopieren. Man findet außer den genannten schweren Veränderungen in vielen Fällen seröse Durchtränkungen der Retina, welche dann auffällig blaß und zumal an den Papillargrenzen unscharf abgesetzt und gelockert aussieht.

Hin und wieder treten Anfälle von vorübergehender Blindheit oder partielle Ausfallerscheinungen im Sehvermögen auf, welche die Kranken lebhaft beunruhigen, durchweg aber eine günstige Prognose geben und völlig wieder verschwinden.

Anomalien im Geschmack wurden schon erwähnt, ebenso finden sich auch Anomalien des Riechvermögens in ganz ähnlicher Weise wie bei Hysterischen.

Die Beschaffenheit des Blutes.

Das Blut als Ganzes. Die Konzentration des Gesamtblutes ist bei Chlorose stets herabgesetzt, der Wassergehalt vermehrt. Dem entsprechend ist das spez. Gewicht des Blutes verringert und kann nach Untersuchungen von Hammerschlag, Scholkoff, Lloyd Jones, Schmaltz zwischen 1030 und 1050 schwanken. Seit Jahren habe ich bei Chlorotischen das Verhalten des spez. Gewichtes während des ganzen Krankheitsverlaufes verfolgt und kann aus diesen, weit über hundert Fälle umfassenden Untersuchungsergebnissen mitteilen, daß auf

der Höhe der Erkrankung das Gewicht zwischen 1035 und 1045 schwankt und daß noch stärkere Verringerungen (unter 1035) auf Komplikationen hindeuten.

Die Trockenrückstände sind in entsprechendem Maße verringert, und zwar fanden Stintzing und Gumprecht Werte von 14,7—19%, v. Noorden 11—16%, ich selbst 13—16%. Auch bei diesen Ermittelungen lassen auffällig niedrige Zahlenwerte an Komplikationen denken.

Rote Blutkörperchen. Die Zahl derselben ist nach den übereinstimmenden Angaben der meisten Autoren nicht beträchtlich vermindert, und man wird deshalb bei auffällig niedrigen Zahlenwerten an komplizierende anämisierende Einflüsse denken müssen, von denen Hämorrhagien aus einem gleichzeitig bestehenden Ulcus ventriculi oder infolge von Menorrhagie am häufigsten sein dürften. Dabei ist allerdings zu berücksichtigen, daß allem Anschein nach auch echte Chlorosen gelegentlich unter stärkerer Herabsetzung der Zahl an roten Blutkörperchen verlaufen können. Auffällig hohe Zahlen fand Graeber, dem wir eine besonders sorgfältige Bearbeitung dieses Gebietes verdanken, und zwar ermittelte derselbe als Durchschnittszahl unter 28 Untersuchungen chlorotischen Blutes 4482000, in maximo 5700000, in minimo 3805000 roter Blutkörperchen im Kubikmillimeter. Stärkere Schwankungen mit Minimalwerten von 2500000 hat Hayem, ferner Sörensen mit 2880000—5340000, Toenissen mit 2370000 roter Blutkörperchen im Kubikmillimeter beobachtet.

Bei eigenen Beobachtungen fand ich im Mittel 3,4—4,3 Millionen.

Aus Reinerts umfassender Zusammenstellung der einschlägigen Literatur geht eine mäßige Verminderung der roten Blutkörperchen für die Mehrzahl der Chlorosen hervor.

Stockmann ermittelte neuerdings in 61 Fällen folgende Zahlen:

Zahl der Patienten	Rote Blutkörperchen Millionen	Hb-Gehalt	Durchschnittlicher Hb-Gehalt
6	4,5—5	46—66 %	52,6 %
9	4 —4,5	30—60 „	44,8 „
11	3,5—4	35—54 „	42,7 „
15	3 —3,5	22—44 „	33,2 „
10	2,5—3	30—48 „	35,7 „
8	2 —2,5	20—46 „	31,6 „
2	1,5—2	25—28 „	26.5 „
61			

Größe und Form der roten Blutkörperchen. Die Größenverhältnisse der roten Blutkörperchen lassen schon bei bloßer Betrach-

tung der Zellen unter dem Mikroskope mannigfache Abweichungen von der Norm erkennen, und genaue Messungen besonders von Laache und Graeber haben ergeben, daß starke Unterschiede im Durchmesser der Zellen zu konstatieren sind, welche z. B. nach Graeber zwischen 11,5 μ und 5,2 μ schwanken, im Durchschnitt aber etwa normale Dimensionen von 7,5 μ zeigen.

Auch Schaumann und v. Willebrand haben neuerdings bei genauen Messungen auffällige Größendifferenzen zwischen 4,2 und 9,8 μ gefunden, doch kann ich nicht die Ansicht dieser Autoren bestätigen, daß auf der Höhe der Erkrankung die kleinen Formen prävalieren und mit der Besserung des Allgemeinbefindens die größeren Formen mehr hervortreten.

Nach meinen eigenen Erfahrungen sind gerade bei den schweren Chlorosen auf der Höhe der Erkrankung die großen und dabei sehr blassen Blutscheiben mit nur eben angedeuteter Delle auffällig häufig und sie sind daher von Hayem treffend als „chlorotische“ rote Blutkörperchen bezeichnet worden.

Kernhaltige rote Blutkörperchen gehören nicht zu den charakteristischen Erscheinungen bei Chlorose. Man findet sie vereinzelt in zahlreichen Fällen auf der Höhe der Erkrankung und in der Rekonvaleszenz, sie fehlen aber bei einer so großen Zahl vollständig, daß sie unzweifelhaft mit der eigentlichen Erkrankung des Blutes nichts zu tun haben, sondern nur als gelegentliche Zeichen stärkerer regenerativer Vorgänge im Marke aufzufassen sind.

Die Färbung der roten Zellen im nativen Zustande ist stets eine auffällig blasse, und ebenso zeigen die fixierten Zellen des Trockenpräparates bei Behandlung mit Farbstoffen nur eine sehr blasse Nuance derselben, so daß man schon aus diesem Verhalten den deutlichsten Hinweis auf eins der charakteristischen Zeichen im chlorotischen Blute gewinnt, nämlich die Verringerung des Hb-Gehaltes der einzelnen Zellen.

Polychromatophile Färbung findet sich bei Chlorose sehr häufig und bedeutet hier, wo nichts für das Bestehen degenerativer Verhältnisse an den Zellen spricht, lediglich eine Jugendlichkeit der Zellen und ist demnach als ein Zeichen von Regeneration aufzufassen.

Degenerative Veränderungen der Zellen, wie ausgesprochene Poikilocytose und körnige Degeneration gehören nicht zum Bilde der reinen Chlorose. Wo sie sich finden, wird man auf komplizierende Schädlichkeiten fahnden müssen, z. B. an intestinale Blutungen ex ulcere ventriculi oder an Unterernährung oder an schwere Koprostase mit vermehrter Darmfäulnis, nach deren Beseitigung man diese degenerativen Zeichen alsbald verschwinden sieht.

Hb-Gehalt. Die Verringerung des Hb-Gehaltes bildet nach dem übereinstimmenden Urteil der meisten Autoren das Charakteristische des Blutbefundes bei Chlorotischen. Seitdem von Duncan auf diese Verhältnisse aufmerksam gemacht wurde, hat man mit spektrophotometrischen Apparaten (Leichtenstern, Graeber), mit der Preyerschen Titriermethode (Subbotin, Quincke), mit chromometrischen Apparaten (Laache, Hayem u. v. a.), mittels Messung des spez. Gewichts, der Trockenrückstände usw. immer wieder die Tatsache bestätigt gefunden, daß der Hb-Gehalt des Blutes bei Chlorose verhältnismäßig erheblich stärker herabgesetzt ist als die Zahl der roten Blutkörperchen; eine Tatsache, die auch durch die neueren Untersuchungen von v. Noorden, Stockmann, Schaumann und v. Willebrand, sowie von Strauß und Rohnstein bestätigt wird, so daß hieran auch trotz gegenteiliger Ansicht von Biernacki nicht mehr zu zweifeln ist.

Es handelt sich demnach bei der Chlorose um diejenige Form der Anämie, welche man als „Oligochromämie", Herabsetzung der Färbekraft des Blutes der „Oligocythämie" gegenübergestellt hat.

Volumen der roten Blutzellen. Den sichersten Aufschluß über die Menge des im Blute vorhandenen Hb erhält man mittels der sehr einfachen Bestimmung des Sedimentvolumens der roten Zellen. Bei einer großen Zahl von Beobachtungen habe ich ausnahmslos eine auffällige Verringerung des Blutkörperchenvolumens auf durchschnittlich 20% gegenüber 40—50% des normalen Blutes erhalten.

Berücksichtigt man die erwähnte geringe durchschnittliche Verringerung der Zahl der Zellen gegenüber dieser starken Abnahme des Volumens, so ergibt sich, daß die einzelne rote Blutzelle bei Chlorose in auffälliger Weise hämoglobinarm sein muß, ein Befund, der mit der histologischen Untersuchung durchaus in Übereinstimmung steht. Zweitens aber ergibt sich aus der Vergleichung dieser Volumenbestimmungen mit den Meßresultaten an den Erythrocyten, daß die Größenzunahme der letzteren nur auf einer Durchtränkung mit Plasma beruhen kann, die bei einem Teil der Zellen zu einer Quellung führt, die aber nur im zirkulierenden Blute vorhanden ist, während nach der Gerinnung oder Sedimentierung das Serum zum Teil wieder aus den Zellen austritt.

Das Blutserum beansprucht schon wegen seines quantitativen Verhaltens ein besonderes Interesse, da es im Mittel ca. 80% der Gesamtblutmasse ausmacht.

Die Konzentration des Serum habe ich bei einer großen Anzahl Chlorotischer in leichten Fällen wenig oder gar nicht verändert, in schweren Fällen stets niedriger als in der Norm gefunden.

Nur in besonders schweren Fällen, wenn gleichzeitig auch die Zahl der roten Blutkörperchen stark herabgesetzt war, fand ich das Serum beträchtlich an Eiweiß verarmt, doch muß in diesen Fällen, wie erwähnt, immer der Verdacht auftreten, daß ein komplizierendes anämisierendes Moment im Spiele ist.

Im allgemeinen habe ich gefunden, daß die Verwässerung des Serum bei Chlorose verhältnismäßig weit geringer ist, als bei einfachen, z. B. posthämorrhagischen Anämien. Auch Ll. Jones und Hammerschlag fanden verhältnismäßig geringfügige Herabsetzungen der Dichte des Serum, und ebenso konstatierte Koßler zum Teil völlig normale Zusammensetzung des Serum. Übrigens erwähnen schon Becquerel und Rodier, daß das spezifische Gewicht des Blutserum Chlorotischer 1028 beträgt.

Dieses wichtige Verhalten der Blutflüssigkeit spricht im Verein mit allen sonstigen Beobachtungen dafür, daß bei Chlorose keine Steigerung des Eiweißzerfalles eine Rolle spielt, da bei allen derartigen Prozessen gerade der Eiweißgehalt des Serum in erster Linie geschädigt zu werden pflegt.

Man kann infolgedessen bei Chlorose auch nicht schlechthin von Wasserzunahme im Blute — Hydrämie — sprechen, sondern die Gesamtmasse des Plasma ist hier vermehrt, und auch die roten Blutkörperchen müssen in denjenigen Fällen, wo sie normale Zahlenwerte in der Raumeinheit zeigen, durch Aufnahme von Plasma gequollen sein, welches sie augenscheinlich beim Koagulieren oder Zentrifugieren zum Teil wieder abgeben.

Wie wir unten sehen werden, sind krankhafte Zustände, bei welchen das Plasmavolumen gegenüber dem der roten Blutkörperchen vermindert ist, also das Gegenteil von dem vorliegt, was wir hier bei der Chlorose sehen, nicht selten. Besonders bei Stauungen im venösen Gebiete infolge von Herzerkrankungen finden wir diese Blutveränderung sehr häufig, und Biernacki hat dieselbe passend als Oligoplasmie bezeichnet. Danach wäre es folgerichtig, wenn man solche Verhältnisse, wie sie sich nach den gegebenen Darlegungen im chlorotischen Blute finden, als Polyplasmie bezeichnen würde, um auszudrücken, daß die Verdünnung des Blutes nicht lediglich durch ein Hinzutreten von Wasser zustande gekommen ist, sondern durch eine Vermehrung des Plasmagehaltes gegenüber den roten Blutkörperchen.

Nach Syllaba fehlen im Serum die Zeichen von Auflösung der roten Blutzellen in Form von gelöstem Hb und Bilirubin im Gegensatze zur perniciösen Anämie, und auch Erben schließt aus seinen chemischen Analysen, speziell aus dem Fehlen von Fe im Serum, daß bei Chlorose kein vermehrter Zerfall von roten Blutzellen stattfindet.

Leukocyten. Über das Verhalten der Leukocyten liegen Beobachtungen von Graeber, Rieder, Dieballa und Ketly, v. Noorden, Strauß und Rohnstein vor, und es ergibt sich aus allen diesen Mitteilungen, daß die farblosen Zellen in ihrer Gesamtmenge keine wesentlichen Abweichungen von der Norm zeigen. Dieses normale Verhältnis der Leukocyten bei Chlorose kann ich ebenfalls bestätigen; Vermehrung derselben dürfte auf komplizierende Zustände hinweisen.

Auch die Morphologie der Leukocyten läßt nach Angabe fast sämtlicher Autoren keine Abweichung vom Normalen erkennen. Vereinzelte Befunde von Myelocyten (Hammerschlag) sind von anderen Autoren nicht erhoben und können somit keine Bedeutung haben. Strauß und Rohnstein legen ein besonderes Gewicht auf das Vorkommen von sehr niedrigen Prozentzahlen der Lymphocyten, die sie bei einigen schweren Formen von Chlorose fanden, doch betonen auch diese Autoren, daß für gewöhnlich das Mischungsverhältnis der einzelnen Leukocytenarten bei Chlorose normal ist.

Blutplättchen. Graeber und v. Limbeck geben an, bei Chlorose häufig eine Vermehrung der Blutplättchen gefunden zu haben, und aus eigener Erfahrung kann ich das bestätigen. Ich kann dem hinzufügen, daß, soweit man nach Schätzungen urteilen darf, bei wenig Krankheiten eine so starke Vermehrung dieser Elemente im Blute zu sehen ist, wie gerade bei Chlorose.

Die Gerinnungsfähigkeit des chlorotischen Blutes ist im Gegensatze zu solchem von schweren (sog. perniciösen) Anämien und Leukämie nicht vermindert, sondern eher gesteigert.

Die Alkalescenz des Blutes wurde zuerst von Graeber nach der Methode von Landois untersucht, wobei sich ein vermehrter Alkaleseenzgrad bei den meisten Fällen ergab, welchen Graeber für so bedeutungsvoll hielt, daß er die übernormale Alkaleseenz des chlorotischen Blutes geradezu für etwas Spezifisches dieser Bluterkrankung hielt und aus derselben „eine chemische Störung des Plasma“ folgerte, „welche mit Alterationen der Form, Größe und Färbekraft der roten Blutkörperchen einhergeht“. Auch Peiper, Kraus, Rumpf, v. Limbeck und Steindler fanden die Alkaleseenz des Blutes bei Chlorose teils in normalen Grenzen, teils gesteigert. v. Jaksch dagegen konstatierte eine Herabsetzung derselben.

Alle diese Untersuchungen können heute nicht mehr als maßgebend angesehen werden. Die Alkaleseenzwerte des Blutes richten sich nach den neuesten Mitteilungen von Brandenburg (S. 63) in so hohem Maße nach den Konzentrationsverhältnissen des Blutes, daß die gleichzeitige Bestimmung beider Faktoren unerläßlich ist. Ferner sind alle diese älteren Untersuchungen mit dem Fehler behaftet, daß sie am deckfarbenen Blute angestellt sind, während nach Loewy das lackfarben gemachte Blut weit höhere Alkaleseenzwerte gibt.

Von sonstigen chemischen Befunden im Blute sind in erster Linie die Angaben von Becquerel und Rodier über den Eisengehalt des

Blutes zu erwähnen, der nach diesen Autoren im Mittel bei 6 Chlorotischen 0,031 % gegenüber 0,051 % bei Gesunden betrug.

Gegenüber diesen Zahlen sind neuere Angaben von Biernacki auffällig, welcher bei Chlorose den Eisengehalt unverändert, dagegen den Eiweißgehalt vermindert fand. Eine Bestätigung dieser Befunde ist bisher nicht erfolgt. Jolles, sowie Jellinek und Schiffer fanden mit dem Ferrometer bei Chlorose Fe-Werte von 0,019—0,04 Gewichtsprozent, übereinstimmend mit der Herabsetzung der Färbekraft des Blutes. Im Serum war keine Spur einer Fe-Reaktion.

Den Phosphorgehalt des Blutes fanden Biernacki und v. Moraczewski vermindert, den Chlorgehalt dagegen wie bei allen Anämien vermehrt, da mit der Vermehrung des Serum auch der Kochsalzgehalt des Blutes steigt.

Das Verhalten des Blutes beim Übergang in Heilung.

Die Regeneration des Blutes Chlorotischer geht in außerordentlich verschiedener Weise vor sich, wie ich mich an sehr zahlreichen eigenen Beobachtungen im Laufe der Jahre habe überzeugen können.

1. Die Zeit, welche zur Wiederherstellung einer normalen Blutzusammensetzung nötig ist, ist sehr verschieden je nach der Schwere der Krankheit, nach der Konstitution, der Nahrungsaufnahme, der Medikation, ferner nach auftretenden Komplikationen und verschiedenen anderen Faktoren, die bei der Behandlung dieser oft sehr diffizilen Kranken eine Rolle spielen.

Hierbei möchte ich darauf hinweisen, daß es ganz unmöglich zu entscheiden ist, ob ein chlorotisches Blut durch Anwendung eines bestimmten Eisenpräparates besonders günstig beeinflußt wird, denn erstens heilt die Chlorose häufig auch ohne Eisen in derselben Frist, wie mit demselben, und das Eisen bildet immer nur einen Heilfaktor unter einer großen Summe von anderen Einflüssen, wie Nahrung, Ruhe, psychischem Einfluß usw., so daß man selbst aus größeren Beobachtungsreihen nur mit großer Vorsicht Schlüsse auf die Wirkung eines einzelnen Mittels ziehen darf. Ich muß diese Tatsache in Rücksicht auf die Überproduktion von neuen Eisenmitteln mit angeblich besonderer Heilwirkung ausdrücklich hervorheben.

2. Die Veränderungen des Blutes selbst sind in den einzelnen Fällen recht verschieden. Hayem konstatierte zuerst, daß im Beginne der Regeneration die Zahl der Zellen zunahm, und daß erst später eine Verbesserung des Hb-Gehaltes der Zellen folgte.

Dieser Ansicht schließen sich Baxter und Willcocks, Gowers sowie auch Stockmann an, während im Gegensatze hierzu Laache,

Stintzing und Gumprecht sowie Graeber annehmen, daß bei der Regeneration des chlorotischen Blutes in erster Linie der Hb-Gehalt steigt. Auf Grund neuerer Untersuchungen schließen sich Schaumann und v. Willebrand der ersten Ansicht an, da sie bei acht sorgfältig beobachteten Fällen zunächst eine ganz auffällige Vermehrung der Zellen bis über das Normale hinaus, d. h. bis zu 7,5 Mill. in einem Falle, beobachteten, während der Hb-Gehalt erheblich langsamer zunahm.

In Übereinstimmung hiermit konstatierten diese Autoren, daß im mikroskopischen Präparate die Zellen allmählich eine intensivere Hb-Färbung zeigen, daß die kleinen Formen allmählich abnehmen und der mittlere Durchmesser der Erythrocyten zunimmt.

Zu allen diesen Angaben ist folgendes zu bemerken: soweit es sich um die vieldiskutierte Frage handelt, ob bei der Regeneration zuerst die Zahl der Zellen oder der Hb-Gehalt derselben zunimmt, müssen die Fälle getrennt werden, je nachdem es sich um das gewöhnliche Verhältnis handelt, daß die Zahl der Zellen auch auf der Höhe der Krankheit nur leicht subnormal ist, oder daß eine stärkere Verminderung, meist verbunden mit stärkeren morphologischen Abweichungen vorliegt, Fälle, die meist auf eine Komplikation durch Unterernährung usw. hindeuten.

Bei diesen letzten Fällen tritt tatsächlich häufig eine schnelle Zunahme der Zellen ein, die mit Wahrscheinlichkeit auf eine beschleunigte numerische Regeneration hindeutet.

Diese Fälle interessieren aber weniger, weil sie kaum als „reine" Chlorosen aufzufassen sind, da es gerade ein Charakteristikum dieser Krankheit ist, daß die Zellen nicht nennenswert vermindert sind.

Bei der unkomplizierten Chlorose sind alle Untersuchungen zur Lösung dieser Frage, die nur mit Zählapparat und Hämoglobinometer ausgeführt sind, unzureichend, vielmehr muß in erster Linie die Gesamtkonzentration des Blutes und die Menge des Serum bestimmt werden, bevor man aus den erstgenannten Untersuchungsergebnissen Schlüsse ziehen kann.

Die erste Veränderung, welche man bei schwerer ausgeprägter Chlorose schon 8—10—12 Tage nach eingehaltener Bettruhe und sonstiger Therapie im Blute konstatiert, ist eine erhebliche Zunahme des spezifischen Gewichtes, das z. B. von 1035 auf 1042 steigt, während an den Zellen selbst eine Vermehrung der Zahl, aber sonst noch keine nennenswerten morphologischen Veränderungen nachweisbar sind; gleichzeitig hat das Plasmavolumen ab-, das rote Blutkörperchenvolumen zugenommen.

Sind wir berechtigt, aus diesen Erscheinungen eine plötzlich einsetzende Neubildung von Zellen anzunehmen? Meines Erachtens

sicher nicht, denn erstens war die Zahl der Zellen schon vorher fast normal, zweitens fällt gerade durch die eingetretene Körperruhe ein nicht unerheblicher Teil des Sauerstoffbedarfes fort, drittens gehören Erythroblasten durchaus nicht zu den gewöhnlichen Erscheinungen in dieser Periode, vielmehr sind die Zellen nach wie vor unregelmäßig groß und sehr blaß.

Betrachtet man die Patienten im ganzen, so sieht man, daß in dieser Zeit die Ödeme geschwunden sind, die Diurese gesteigert ist und das Körpergewicht abgenommen hat (s. weiter unten), kurz, als erster Effekt der Therapie ist ein Schwinden der überschüssig angehäuften Flüssigkeitsmassen in den Geweben und auch im Blute zu verzeichnen. Die Polyplasmie ist zurückgegangen, die roten Zellen sind dadurch in der Raumeinheit vermehrt, und es entsteht hierdurch ein so verändertes Mischungsverhältnis zwischen Zellen und Plasma, daß man aus bloßen Zählungen nicht im mindesten entscheiden kann, ob eine wirkliche Vermehrung von Erythrocyten, oder ob lediglich eine Konzentrationszunahme und Einengung des Blutes stattgefunden hat.

Erst nach Ablauf dieser Periode können wir aus dem Schwinden der abnorm großen und besonders der abnorm kleinen Formen mit Sicherheit auf eine gesteigerte Neubildung von Erythrocyten schließen, gleichzeitig pflegt in dieser Periode aber auch der Hb-Gehalt der einzelnen Zellen deutlich zuzunehmen, so daß ich in der Mehrzahl der Fälle den Eindruck gehabt habe, daß Zellbildung und Hb-Bildung ziemlich pari passu zunehmen, doch kommen nach meiner Erfahrung so viele Variationen vor, daß ich kein allgemeines Gesetz hiermit aufstellen will. Ich möchte aber auch die Ergebnisse anderer Autoren einstweilen nicht als entscheidend oder allgemein gültig für die Frage nach dem Modus der Regeneration des Blutes ansehen, da eben die wechselnden Verhältnisse des Plasmagehaltes im Blute Schwierigkeiten in der Deutung bereiten, die bisher nicht genügend berücksichtigt sind.

Überschauen wir zum Schlusse noch einmal das ganze Symptomenbild der Chlorose und vergleichen wir dasselbe mit dem einer einfachen Anämie, z. B. — um das einfachste Beispiel zu wählen — einer Blutungsanämie, die sich nach wiederholten Blutungen, etwa aus dem Magen oder dem Uterus, entwickelt.

Wir finden da bei der einfach Anämischen allgemeine Blässe, Verbreiterung der Herzdämpfung, systolische Geräusche, auch Venensausen in ähnlicher Weise wie bei Chlorotischen; ebenso treten die Erscheinungen der Gehirnanämie, Schwarzwerden vor den Augen, Schwindel und Ohn-

machten auf. Dagegen fehlt bei den einfach Anämischen, wenn keine Komplikationen vorliegen, das ganze Heer der sonstigen nervösen Störungen, besonders Anomalien im psychischen Verhalten, die Anomalien des Appetites; trotz der Zunahme des Pulsschlages infolge der Anämie fehlt das lästige Herzklopfen, und es fehlen auch die Erscheinungen von seiten der sensiblen Sphäre und des vasomotorischen Systems; ganz besonders fehlen die ödematösen Durchtränkungen der Haut, welche den Chlorotischen das eigenartige gedunsene Aussehen verleihen.

Auch im Blute sind die Veränderungen wesentlich verschieden, da bei der einfachen Anämie infolge von Blutungen stets eine nennenswerte Herabsetzung der Zahl der Zellen vorhanden ist, während der Hämoglobingehalt der einzelnen Zellen wenig oder gar nicht gelitten hat. Auf der anderen Seite zeigt das Serum bei diesen Anämien stets eine mehr oder weniger beträchtliche Einbuße an Eiweißgehalt, so daß gerade in bezug auf diese beiden Hauptfaktoren, Blutzellen und Blutflüssigkeit, ganz andere Verhältnisse herrschen, als bei der Chlorose.

Das Blut der Chlorotischen ist demgegenüber charakterisiert erstens durch das Vorhandensein einer fast normalen Zahl der Erythrocyten und durch das Fehlen ausgesprochener degenerativer Zeichen an diesen Zellen, zweitens durch einen abnorm niedrigen Hb-Gehalt der einzelnen Zellen und drittens den Überschuß eines Plasma von nahezu normalem Eiweißgehalte.

Irgendwelche Zeichen eines aktiven pathologischen Prozesses in den blutbildenden Stätten lassen sich weder an den roten, noch an den farblosen Zellen des Blutes nachweisen.

Pathologische Anatomie.

Eine anatomische Grundlage dieser Krankheit ist noch keineswegs sicher festgestellt. An und für sich besteht die große Schwierigkeit, über organische Veränderungen bei der Chlorose etwas Sicheres auszusagen, darin, daß Todesfälle bei einfacher unkomplizierter Chlorose äußerst selten sind, und wir sind infolgedessen auf diejenigen spärlichen Beobachtungen angewiesen, welche bei solchen Chlorotischen erhoben wurden, die an interkurrenten Erkrankungen starben, wobei dann die Schwierigkeit entsteht, zu unterscheiden, was von den Organveränderungen auf das Konto der Chlorose, und was andererseits auf das Konto der zum Tode führenden Krankheit zu setzen ist.

Zunächst ist zu bemerken, daß Veränderungen am blutbildenden Apparate der Chlorotischen, z. B. am Marke der langen Röhrenknochen, die mit irgendwelcher Sicherheit oder Wahrschein-

lichkeit die Entstehung des chlorotischen Blutbildes zu erklären vermöchten, bisher nicht bekannt geworden sind. Ich selbst habe Gelegenheit gehabt, die Tibien zweier chlorotischen Mädchen genau zu untersuchen, und habe weder makroskopisch in der Verteilung von rotem und Fettmark, noch mikroskopisch krankhafte Veränderungen gefunden.

Am bekanntesten sind die Veränderungen am Zirkulationsapparate geworden, welche Virchow als anatomische Grundlage der Chlorose hinstellte, und welche längere Zeit auch von den Klinikern in diesem Sinne gedeutet wurden. Es handelt sich nach Virchow bei diesen Veränderungen um eine abnorme Kleinheit des Herzens und der großen arteriellen Gefäße, um eine Hypoplasie oder Zwergwachstum, bei welcher die Veränderung am Gefäßsystem sich in abnormer Enge, Dünnwandigkeit und Elastizität der Arterien, ferner auch durch unregelmäßige Gefäßabgänge äußert.

Diese Hypoplasie des Herzens und Gefäßsystems spricht nach Virchow dafür, daß bei der Chlorose eine kongenitale oder doch in früher Jugend erworbene Disposition anzunehmen ist, welche jedoch in der Regel erst in der Pubertätszeit wirkliche Störungen von pathologischem Werte hervorbringt, und daß die Chlorose an sich unheilbar, jedoch durch zweckmäßige Behandlung, insbesonders diätetische Pflege, latent zu machen sei.

Diese Hypoplasien des Herzens und Gefäßsystems sind in der Folgezeit Gegenstand reger Aufmerksamkeit geworden, und man hat kurzweg die enge, dünnwandige und abnorm elastische Aorta als „Aorta chlorotica“ bezeichnet, ohne sich jedoch irgendwie über die Frage klar zu werden, wie eine Verarmung des Blutes an Hämoglobin sich durch Engigkeit des Gefäßsystems erklären lassen könne, und zweitens, weshalb der chlorotische Symptomenkomplex in vielen Fällen so leicht und dauernd zu beseitigen sei, endlich auch über die besonders wichtige Frage, weshalb Männer, die nach Virchows eigenem Ausspruche ebenfalls recht häufig die Hypoplasie des Herzens und der Arterien zeigen, so selten an Chlorose erkranken. Es ist merkwürdig, daß Virchow gerade diesen letzteren Punkt, d. h. das seltene Auftreten der Chlorose beim Manne, trotz häufiger, anatomisch nachweisbarer Veränderungen am Gefäßsystem bei seiner Hypothese vollständig außer acht läßt.

Tatsächlich spielt gewiß bei manchen Chlorotischen die Hypoplasie des Herzens und der Gefäße eine wichtige Rolle, aber nur insofern, als sie eine irreparable und daher sehr ungünstige Komplikation der Chlorose bildet; denn es handelt sich hier um eine mangelhafte Ausbildung des Gefäßsystems, die in früher Jugend erworben wird, die aber ohne weiteres unmöglich zur chlorotischen Blutveränderung, d. h.

Verarmung an Hämoglobin, führen kann, sondern aller Wahrscheinlichkeit nach einen anderen pathologischen Zustand des Blutes mit sich bringt, den wir als Oligaemia vera, d. h. Verringerung der Gesamtmasse des Blutes, bezeichnen müssen, wie dies im XII. Kapitel ausführlich geschildert wurde.

An und für sich kann die Hypoplasie des Gefäßsystems unmöglich zur Chlorose führen, sie kann höchstens für ein disponierendes Moment angesehen werden, und außerdem spielt sie sicher eine wichtige Rolle bei denjenigen Chlorotischen, deren Krankheitsverlauf durch eine abnorme Neigung zu Rückfällen und durch eine sehr geringe Besserungsfähigkeit charakterisiert ist, so daß man sie auch als „habituelle“ oder „persistierende“ Chlorosen bezeichnet hat.

So viel ist heute mit Sicherheit auszusagen, daß die schweren anatomischen Veränderungen des Gefäßsystems kein Charakteristikum oder gar die spezifische anatomische Grundlage der Chlorose bilden. Indessen werden wir sie bei unseren weiteren Betrachtungen wiederholt zu berücksichtigen haben, da sie als disponierendes Moment unsere besondere Aufmerksamkeit in therapeutischer und prophylaktischer Hinsicht erheischen.

Ähnliche hypoplastische Veränderungen hat man auch am Genitalsystem der Chlorotischen gefunden, und auch diese Veränderungen in einen ursächlichen Zusammenhang mit der Chlorose gebracht. Indessen ist hier dasselbe zu sagen wie bei der Hypoplasie des Gefäßsystems, daß auch diese Anomalien lediglich als disponierende Momente aufzufassen sind, zur Erklärung des ganzen Symptomenbildes aber und der Blutveränderung im speziellen nicht zu verwerten sind.

Alle anderen Veränderungen, wie Degeneration des Herzmuskels, parenchymatöse Entzündung der Nieren und andere anatomische Veränderungen sind durchweg als sekundär zu betrachten, und es zeigt sich aus alledem, daß irgend eine sichere anatomische Grundlage für die Erklärung dieser Krankheit bisher vollständig fehlt.

Es ergibt sich somit für die Chlorose ebenso wie für die meisten Fälle von perniciöser Anämie die Folgerung, die Diagnose auf der klinischen Untersuchung zu basieren, da es sich auch bei der Chlorose vorzugsweise um funktionelle Störungen der Organe handelt, während die nachweisbaren anatomischen Veränderungen teils sekundärer Natur, teils als Komplikationen anzusehen sind.

Vorkommen nach Geschlecht, Lebensalter und Örtlichkeit.

Die Chlorose tritt vorzugsweise beim weiblichen Geschlecht auf, wie man seit jeher zu beobachten Gelegenheit gehabt hat; jedoch gibt es unzweifelhaft auch Fälle von echter Chlorose bei jungen Männern, bei welchen alle Symptome dieser Krankheit sowohl im Blute, wie an den übrigen Organen in deutlichster Weise ausgeprägt sind. Wie schon Wunderlich bemerkte, sind es vorzugsweise junge Männer, welche einen schwächlichen Körperbau haben und einem ruhigen Beruf angehören, z. B. Schneidergesellen, Schreiber usw., welche diesen Symptomenkomplex zeigen. Ob bei diesen jungen Männern die oben erwähnten anatomischen Veränderungen am Herzen und Gefäßsystem vorhanden sind und die Entstehung der Erkrankung begünstigen, ist einstweilen nicht sicher zu sagen.

Das Lebensalter, in welchem die Chlorose zuerst auftritt, ist in der weitaus größten Mehrzahl das der Entwicklungsjahre, also vom 12. bis 14. Jahre ab bis zum 20. Doch gibt es auch Fälle von frühzeitiger, bei jugendlicheren Kindern auftretender Chlorose, andererseits ist ihr erstmaliges Auftreten in den zwanziger Jahren ziemlich häufig, jenseits des 30. Lebensjahres dagegen ungemein selten. In einer Statistik von 242 Fällen fand v. Noorden nur 2 Chlorotische unter 12 Jahren und nur 2, die über 24 Jahre alt waren. Rückfälle der chlorotischen Erscheinungen kommen ebenfalls nach dem 30. Lebensjahre sehr selten zur Beobachtung.

In bezug auf die Konstitution läßt sich so viel sagen, daß sicher die zart gebauten, mit wenig Muskulatur, aber verhältnismäßig reichlichem Fettpolster ausgestatteten jungen Mädchen in relativ größerer Zahl an Chlorose erkranken, aber andererseits bietet auch die robuste Konstitution eines auf dem Lande aufgewachsenen Mädchens, z. B. des dienenden Standes, keine Gewähr gegen das Auftreten dieser Krankheit; nur sei gleich hier bemerkt, daß die Chlorose bei diesen letzteren Mädchen in der Regel einen viel leichteren Charakter trägt und schneller und sicherer zu beseitigen ist, als bei den zarter konstituierten.

Ob in gewissen Gegenden die Chlorose häufiger auftritt als in anderen, dürfte schwer zu ermitteln sein, da sich wohl kaum sichere Statistiken über diese Krankheit gewinnen lassen, zumal viele Ärzte unter Chlorose jede Anämie eines jungen Mädchens begreifen. Nur soviel dürfte sicher sein, daß in den großen Städten diese Krankheit häufiger zu beobachten ist als auf dem Lande.

Disponierende Schädlichkeiten.

Der Ausbruch der Chlorose wird durch eine überaus große Zahl von Schädlichkeiten begünstigt, welche man als disponierende Momente anzusehen hat, und deren Kenntnis für die Auffassung des ganzen Krankheitsbildes einerseits, sowie die Behandlung andererseits von großer Bedeutung ist.

Diese disponierenden Schädlichkeiten liegen erstens auf dem Gebiete der allgemeinen Hygiene, und zweitens sind sie in gewissen Organerkrankungen begründet.

Zur ersten Gruppe, d. h. zu den hygienischen Schädlichkeiten, gehört eine fehlerhafte Erziehung nach der körperlichen und geistigen Richtung, ein Punkt, der besonders in den höheren Ständen von großer und, man darf wohl sagen, sozialer Bedeutung ist.

Es handelt sich hier um den so häufig zu beobachtenden Fehler, daß die körperliche Ausbildung der heranwachsenden Mädchen gegenüber der der Knaben stark vernachlässigt wird, die Mädchen, statt im Freien herumzuspringen, aus Rücksicht auf die Toilette an der Hand der Bonne spazieren geführt werden, dabei überhaupt nicht genügend frische Luft genießen und besonders die raschen und kräftigen Bewegungen der Muskulatur im Freien nicht in genügender Weise auszuführen Gelegenheit haben.

Berücksichtigt man den erwähnten Ausspruch von Virchow, daß die Hypoplasie des Herzens und Gefäßsystems zum Teil schon intrauterin angelegt, besonders aber im extrauterinen Leben ausgebildet wird, so drängt sich ganz von selbst der Gedanke auf, daß dieses Zurückbleiben des Herzens und der Gefäße in der Entwicklung wohl in vielen Fällen dadurch verschuldet wird, daß der normale Reiz für die Ausbildung des Gefäßsystems, den wir unzweifelhaft in der ausgiebigen Bewegung der Muskeln aller Gliedmaßen und des Rumpfes sehen müssen, bei diesen Kindern nicht in der genügenden Weise vorhanden ist, und daß vielleicht diese mangelhafte Ausbildung des Zirkulationssystems als eine Art Inaktivitäts-Hypoplasie aufzufassen ist.

Wie schon oben gesagt, läßt sich der Symptomenkomplex der Chlorose selbst zwar nicht aus diesen anatomischen Veränderungen erklären, indessen bilden die letzteren doch sicherlich ein prädisponierendes Moment und außerdem verläuft, wie wir weiterhin sehen werden, die Chlorose bei derartig anormal organisierten Mädchen unzweifelhaft in schwererer Weise, als bei solchen mit gesundem Zirkulationsapparat.

Noch fehlerhafter ist die Unsitte, die heranwachsenden Mädchen in zusammenschnürende Korsetts einzuzwängen, welche den

unteren Brustteil zusammenpressen, Atmung und Blutzirkulation behindern und unzweifelhaft häufig neben den allbekannten Veränderungen an der Leber, zu Lageveränderung und Erschwerungen der Motilität des Magens führen.

Andere Schädlichkeiten liegen auf dem Gebiete der Ernährung und bestehen darin, daß die heranwachsenden Mädchen anstatt mit Milch und sonstiger leicht verdaulicher gesundheitsmäßiger Kost, mit leckeren Speisen gefüttert werden, wodurch die Verdauung gestört und der Appetit auf gesunde Nahrung verdorben wird.

In den niederen Ständen sind es häufig Schädlichkeiten der Wohnungshygiene, das Heranwachsen in dumpfigen, wenig von der Sonne beschienenen und schlecht ventilierten Räumen, ferner ungenügende und schwer verdauliche Ernährung, welche die Mädchen zur Chlorose disponieren.

Außerdem kommt bei hoch und niedrig die Frage des vorzeitigen Genusses von Alkohol in Betracht, der häufig aus falsch verstandenen diätetischen Prinzipien den Kindern gestattet wird, in Wirklichkeit aber in so jugendlichem Alter zur Schwächung der Gesundheit führt.

Zu diesen Schädlichkeiten in der Erziehung gesellen sich dann psychische Momente, wie das frühzeitige Erwecken der Sinnlichkeit durch aufregende Lektüre überspannter Romane u. dergl., woraus sich vorzeitige Liebesgedanken entwickeln, die in vielen Fällen nicht nur das Geistesleben, sondern auch das ganze körperliche Befinden der Mädchen ungünstig beeinflussen.

Eine eigenartige Disposition zum Ausbruch der Chlorose läßt sich in großstädtischen Verhältnissen geradezu alltäglich beobachten und ist meines Erachtens von besonderem Interesse. Es handelt sich um junge Mädchen des dienenden Standes, welche, wie das heutzutage in so großem Umfange geschieht, vom Lande oder kleineren Städten des besseren Verdienstes halber nach der Großstadt ziehen und hier manchmal schon nach ganz kurzem Aufenthalte an deutlich ausgesprochener Chlorose erkranken. Diese Kategorie junger Mädchen macht eine große Zahl unserer weiblichen Hospitalkranken aus, und es ist von Interesse, der Anamnese dieser Mädchen nachzugehen. Ganz gewöhnlich erfährt man dabei, daß diese Mädchen, welche durchschnittlich im Alter zwischen 18—22 Jahren stehen, in ihrer Heimat stets durchaus gesund, kräftig und dienstfähig gewesen sind, was übrigens auch ein Einblick in ihre Dienstbücher deutlich erkennen läßt. Nach ihrer Ankunft in der Großstadt vergeht manchmal nur eine auffällig kurze Zeit, bis sie erkranken und bald den voll ausgebildeten Symptomenkomplex der Chlorose zeigen.

Ich habe mich mit dieser Frage speziell beschäftigt und bei Nach-

forschungen über den Aufenthalt dieser Mädchen hier in der Großstadt gefunden, daß manchmal schon 2—4 Wochen genügen, um aus dem gesund und robust aussehenden Landmädchen eine Kranke mit ausgesprochenen chlorotischen Symptomen zu machen. Ganz besonders möchte ich darauf hinweisen, daß bei solchen Mädchen weder von seiten des Magens noch des Darmes, ausgenommen vielleicht von vorübergehender Verstopfung, noch ganz besonders von seiten des Geschlechtsapparates irgendwelche Anomalien bestanden, ein Punkt, der für die Auffassung der ganzen Krankheit von großer Wichtigkeit ist.

Als Momente, welche bei diesen Mädchen die Entstehung der Krankheit begünstigen, möchte ich anführen die veränderte Kost und Lebensweise, wobei besonders das späte zu Bett gehen und die zumeist schwerere Arbeit (häufig viele Treppen hoch) zu berücksichtigen sind. Ferner spielt die Hast des Lebens, psychische Erregungen, von diesen besonders das Heimweh, eine Rolle; schließlich ist auch wohl der verminderte Genuß von frischer Luft in vielen Fällen anzuschuldigen.

Jedenfalls ist die Tatsache, daß lediglich die Versetzung eines vorher durchaus gesunden jungen Landmädchens nach der Großstadt genügt, um den Symptomenkomplex der Chlorose hervortreten zu lassen, unbestreitbar, ebenso wie auch die weiterhin zu erwähnende Tatsache, daß lediglich die Zurückversetzung der Mädchen in ihre Heimat die ganze Krankheit ohne weiteres zum Schwinden bringt, und ich halte es nicht für unangebracht, diese Erscheinung als **„Großstadtchlorose“** zu kennzeichnen.

Außer diesen Momenten ist noch hervorzuheben, daß auch Organerkrankungen die Entstehung der Krankheit begünstigen. So ist es wohl nicht zweifelhaft, daß die Gastroptose, auf deren häufiges Vorkommen bei Chlorotischen besonders Meinert aufmerksam gemacht hat, mit den damit verbundenen Verdauungsstörungen die Entstehung der Krankheit begünstigt.

Ebenso sind wohl sicherlich Menstruationsanomalien, besonders zu reichliches Auftreten der Menses, als disponierend anzusehen, und auch das Überstehen irgendwelcher akuter, z. B. Infektionskrankheiten, dürfte in manchen Fällen den Ausbruch der Chlorose begünstigen.

Überblickt man aber alle diese disponierenden Momente, angefangen bei den anatomischen Veränderungen im Gefäßsystem, ferner die hygienischen Schädlichkeiten und endlich die organischen Erkrankungen selbst, so ergibt sich ohne weiteres, daß es nichts Einheitliches und nichts Spezifisches sein kann, was die Krankheit hervorbringt, im Gegenteil sprechen die so überaus verschiedenartigen Momente, die wir als disponierende ansehen müssen, dafür, daß

es viele Angriffspunkte gibt, welche diese eigenartige Erkrankung in ihrer Entstehung begünstigen, und es drängt sich die Frage auf, welches denn eigentlich das verbindende Glied in dieser großen Kette der verschiedenartigsten Schädlichkeiten ist, das uns die Krankheit selbst in ihrer Entstehung und in ihrem eigentlichen Wesen zu erklären vermag.

Die Entstehung des chlorotischen Symptomenbildes.

Sehr verschiedenartig sind die Ansichten, welche man seit jeher über die Entstehung und das eigentliche Wesen dieser Krankheit geäußert hat. Zunächst ist hier diejenige Theorie zu erwähnen, welche die Chlorose als eine essentielle Blutkrankheit ansieht, bei welcher alle Organveränderungen oder Symptome von seiten der Organe sekundärer Natur und **das Blut selbst** das primär erkrankte sei. Diese Ansicht ist nach den zahlreichen exakten Blutuntersuchungen der letzten Jahrzehnte, deren Resultate wir oben erwähnten, nicht mehr haltbar, denn eine spezifische Erkrankung des Blutes müßte nach unseren heutigen Anschauungen an Veränderungen der Blutzellen gebunden sein und, wie wir sahen, finden sich gerade hierfür keinerlei Anhaltspunkte, da die hauptsächlichste und wichtigste morphologische Veränderung lediglich eine Verarmung der Zellen an Hämoglobin ist, während irgendwelche degenerative Erscheinungen, ebenso wie charakteristische pathologische Veränderungen der Leukocyten vollständig fehlen.

Auch das Fehlen krankhafter Veränderungen des Knochenmarkes, das wir bereits erwähnten, spricht gegen die Annahme einer eigentlichen Blutkrankheit, und ferner muß noch ein Punkt besonders betont werden, auf den schon Becquerel und Rodier, die ausgezeichneten Forscher auf dem Gebiete der Hämatologie in der Mitte des vorigen Jahrhunderts, aufmerksam machten, nämlich daß die Veränderungen des Blutes bei den Chlorotischen nicht immer der Schwere des Krankheitsbildes entsprechen, vielmehr, besonders im Anfang der Krankheit, wenn alle sonstigen Symptome in deutlichster Weise ausgeprägt sind, häufig verhältnismäßig gering sind und erst zunehmen bei längerem Bestehen der Krankheit, was wir nach dem heutigen Stande unserer Kenntnisse zum Teil wohl auf ungenügende Nahrungszufuhr, in manchen Fällen auch auf begleitende Symptome, z. B. stärkere Menstrualblutungen, manchmal vielleicht auch auf Autointoxikation vom Darme zurückführen müssen. Es läßt sich also die Annahme, daß das Blut selbst das primär erkrankte Organ bei der Chlorose sei, nicht aufrecht erhalten.

Auch auf Störungen in den **Geschlechtsfunktionen** hat man seit altersher die Entstehung der Chlorose zurückzuführen gesucht, zumal, wie schon erwähnt, zu geringe oder zu starke menstruelle Blutungen in den meisten Fällen von Chlorose beobachtet werden, so daß Trousseau geradezu von einer menorrhagischen Chlorose spricht.

Nach Stephenson wird durch eine bestehende chlorotische Diathese das Auftreten der Menses beschleunigt und die Entwicklung des chlorotischen Krankheitsbildes durch die menstrualen Blutverluste erklärt, eine Ansicht, der man sich nicht wird anschließen können, da häufig schon vor dem Ausbruche der Krankheit die Menses spärlich werden und weiterhin häufig ganz zessieren, und da schließlich nicht selten Mädchen chlorotisch werden, die überhaupt noch nicht menstruiert waren.

Ebenfalls auf Blutungen führen v. Hößlin und Lloyd Jones die Entstehung der Krankheit zurück, und zwar sollen es okkulte Blutungen der Magendarmschleimhaut sein, die sich aus dem erhöhten Eisengehalte des Faeces nachweisen lassen sollen. Nach Lloyd Jones sollen diese Blutungen durch eine Kongestionierung der Magendarmschleimhaut entstehen, die auf Lähmungen des Splanchnicus zurückgeführt wird.

v. Hößlin beschuldigt ferner die Nahrung, welche bei jungen Mädchen eisenärmer als bei Männern sein soll, eine Annahme, die sicher nur bei einem kleinen Bruchteil zu Recht bestehen dürfte.

Außerdem hat man auch anatomische Anomalien der Geschlechtsorgane, welche sich als Hypoplasie dieser Organe nicht selten in ähnlicher Weise ausgebildet finden, wie wir dies beim Zirkulationsapparate sahen, für die Entstehung der Erkrankung verantwortlich gemacht; indessen sind alle diese Veränderungen für die Entstehung der Krankheit generaliter nicht heranzuziehen, sondern können höchstens, wie schon vorher erwähnt, in manchen Fällen als disponierend angesehen werden. In der Mehrzahl der Fälle jedoch sind sie sicher lediglich sekundäre Folgeerscheinungen des chlorotischen Krankheitsbildes.

Daß alle diese Anomalien keine allgemeine Bedeutung für die Genese der Chlorose haben können, zeigt sich mit Sicherheit darin, daß ganz unzweifelhaft zahlreiche Chlorotische vor dem Beginn ihrer Erkrankungen weder anatomische noch funktionelle Anomalien ihrer Geschlechtsorgane zeigen.

Entsprechend den modernen pathologischen Anschauungen hat man neuerdings die Geschlechtsorgane noch in einer anderen Weise für die Entstehung der Chlorose verantwortlich zu machen versucht, indem man annimmt, daß von diesen Organen, ähnlich wie wir dies mit größerer Sicherheit von der Schilddrüse annehmen müssen, neben der bekannten spezifischen Funktion noch eine innere sekretorische Tätigkeit stattfinde, bei welcher Stoffe in die Blutbahn gelangen sollen, die in irgendwelchen Beziehungen zur Blutbildung stehen.

Diese Ansicht gründet sich besonders auf die Tatsache, daß die

Chlorose vorzugsweise in derjenigen Periode des Lebens auftritt, in welcher die Geschlechtsorgane zur Reife gelangen. Indessen ist für die Unsicherheit dieser Theorien charakteristisch, daß nach der einen Version, die von v. Noorden vertreten wird, ein Ausfall an innerer Sekretion bei den Chlorotischen vorhanden sein soll, infolgedessen nicht genügend Stoffe in das Blut gelangen, um die Blutbildung anzuregen, während eine andere Theorie von Ll. Jones gerade im Gegensatze hierzu annimmt, daß während der Geschlechtsreife innere Sekrete im Überschuß in das Blut gelangen und so auf komplizierte Weise die chlorotische Blutbeschaffenheit bedingen.

Diese modernen Anschauungen, welche versuchen, die Chlorose auf hypothetische funktionelle Störungen der Genitalorgane zurückzuführen, erscheinen mir ebenso unhaltbar wie die älteren, welche sich an die anatomischen und bekannten funktionellen Störungen hielten. Ich halte diese Ansichten hier bei der Chlorose für ebenso einseitig, wie bei der Hysterie, wo schon der Name zeigt, daß man früher die Erkrankungen durchgehends auf die uterine Sphäre zurückführte, obwohl auch bei dieser Krankheit kein Zweifel besteht, daß zahllose Hysterische völlig normale Geschlechtsorgane und -funktionen aufweisen, so daß wohl im Ernste kein Arzt heutzutage mehr den Symptomenkomplex der Hysterie generaliter auf die Gebärmutter zurückführt.

Nach Kahane gehört die Chlorose zu den **Vegetationsstörungen** im Sinne von Kundrat, welche bereits embryonal angelegt ist und sich in einer Minderwertigkeit des Blutes und der blutbildenden Organe dadurch äußert, daß diese Systeme erhöhten Anforderungen, wie Überanstrengung, Gemütsaffekten, schlechter Ernährung usw. nicht gewachsen sind. Diese Ansicht berührt sich sehr nahe mit dem, was wir oben (S. 311) über die individuelle Widerstandsfähigkeit des Blutes gegenüber anämisierenden Einflüssen auseinandergesetzt haben.

Eine andere Ansicht, welche besonders von Clark und Nothnagel vertreten wurde, bestand darin, daß bei Chlorotischen, welche auffällig häufig an Verstopfung leiden, abnorme **Fäulnisprozesse im Darme** auftreten sollen, durch deren Resorption die Erkrankung entstehe.

Diese Theorie der Autointoxikation ist indessen ebenfalls für die Erklärung des ganzen Krankheitsbildes nicht aufrecht zu erhalten, da sich auch hier wieder anführen läßt, daß zahlreiche Chlorotische weder vor, noch nach ihrer Krankheit an Verstopfung leiden. Immerhin habe ich den Eindruck, daß bei manchen Chlorotischen derartige Autointoxikationen vom Darme aus als schädliche Nebenwirkungen auftreten können, und glaube, daß das Auftreten verschiedener degenerativer Zeichen an den roten Blutkörperchen, die nicht zum

eigentlichen Blutbilde der Chlorose gehören, häufig auf diese Nebenwirkungen zurückzuführen ist.

Eine andere Theorie zur Erklärung der Entstehung unserer Krankheit ist von Meinert aufgestellt worden, welcher, wie schon oben erwähnt, ein Hauptgewicht auf die Verlagerung und Erschlaffung **des Magens** legt, aus welcher sich nach seiner Ansicht eine Zerrung des sympathischen Bauchgeflechtes entwickelt, die zur Entstehung von Anämie resp. Chlorose führen soll; indes sahen wir bereits oben, daß Gastroptose nur bei einem nicht sehr großen Bruchteile der Chlorotischen vorhanden ist, also für ein allgemein wirksames Moment bei der Entstehung der Krankheit nicht angesehen werden kann.

Überschaut man alle diese Theorien, von denen ich nur die wichtigsten angeführt habe, so ergibt sich ohne weiteres das Unbefriedigende derselben aus dem Umstande, daß sie nicht ein wirklich einheitliches, in allen Fällen wirksames und krankmachendes Prinzip ergeben, daß sich vielmehr bei jeder von ihnen ohne weiteres sagen läßt, daß die angeschuldigten anatomischen oder funktionellen Veränderungen in so und so viel Fällen sicher nicht vorhanden sind.

Vergegenwärtigen wir uns noch einmal die charakteristischen Symptome, welche die Chlorose von anderen einfachen Anämien unterscheiden, und berücksichtigen wir, daß es ausschließlich die Symptome von seiten des Nervensystems sind, welche diese Unterscheidungen bedingen, berücksichtigen wir auf der anderen Seite den eigenartigen Blutbefund, welcher ohne Verminderung der Zellen lediglich eine auffällige Anhäufung von Plasma im Blute und Hämoglobinarmut der Zellen aufweist, so liegt es näher, an Anomalien in der Lymphbildung als in der Blutbildung zu denken, denn es ist mit Sicherheit anzunehmen, daß nicht nur das Blut bei Chlorose plasmareicher ist, sondern abnorme Mengen von Flüssigkeit auch in anderen Geweben des Körpers angehäuft sind. Besonders wertvolle Anhaltspunkte für diese letztere Annahme, welche schon durch das gedunsene Äußere dieser Kranken nahegelegt wird, hat Romberg in einer interessanten Arbeit geliefert. Romberg weist in Übereinstimmung mit v. Noorden darauf hin, daß die Gewichtsabnahme, welche man im Beginne der Behandlung bei vielen Chlorotischen beobachtet, ebenso wie die häufigen Knöchelödeme darauf hindeuten, daß bei Chlorotischen ein erhöhter Wasserreichtum der Gewebe besteht. Interessant sind ferner seine im Verein mit Heß vorgenommenen ophthalmoskopischen Untersuchungen, aus welchen hervorgeht, daß sich auffällig oft eine Verwaschenheit der

Papillengrenze und ähnliche Veränderungen finden, welche aller Wahrscheinlichkeit nach darauf zurückzuführen sind, daß Flüssigkeit aus den Gefäßen ausgetreten ist und das Retinalgewebe durchtränkt hat.

Alle diese Erfahrungen deuten darauf hin, daß bei der Chlorose mehr die Blutgefäße in ihrer Funktion gestört sind als das Blut selbst, daß die Regulierung des Flüssigkeitsaustausches zwischen Blut und Geweben gestört ist derartig, daß im Blute selbst eine Anhäufung von Flüssigkeit eintritt, welche infolge gestörter sekretorischer Tätigkeit nicht in genügendem Maße zur Abscheidung kommt und infolgedessen sekundär auch zu Stauungen der Gewebslymphe führt. Interessant ist in dieser Beziehung die Angabe von v. Noorden, daß bei Besserungen im Allgemeinbefinden der Chlorose die Diurese trotz herabgesetzter Flüssigkeitszufuhr häufig auffällig zunimmt; offenbar weil infolge der eintretenden Besserung der Organismus sich der überschüssigen Flüssigkeit entledigt.

Diese Störungen in der Zirkulation von Blut und Lymphe weisen darauf hin, daß bei Chlorose Anomalien in der Funktion der vasomotorischen Nerven vorhanden sind, auf welche ja die meisten Autoren das leicht auftretende und wechselnde Erblassen und Erröten der Chlorotischen zurückführen, und auch die Befunde im Blute dieser Kranken lassen sich durch die Annahme vasomotorischer Störungen nach Analogie unserer auf S. 85 mitgeteilten Beobachtungen über die Veränderung der Blutmischung durch Alteration der Gefäßinnervation leicht erklären.

Berücksichtigt man die Tatsache, daß die Gewebe Chlorotischer mit überschüssiger Flüssigkeit durchtränkt sind, so ist es nicht schwer verständlich, daß auch im Knochenmark die Zellen in ihrer Entwicklung dadurch geschädigt werden, daß sie durch Flüssigkeitsaufnahme quellen und dementsprechend unvollkommen hämoglobinhaltig werden, zumal man annehmen muß, daß während der Pubertätsentwicklung an und für sich höhere Anforderungen an die blutbildende Tätigkeit gestellt werden. Die Hämoglobinarmut der chlorotischen Blutkörperchen ist somit keineswegs die Folge einer spezifischen Erkrankung der blutbildenden Organe, wogegen auch die sonstigen Befunde im Blute sprechen.

Ich halte demnach die Chlorose für **eine Neurose**, welche im jugendlichen Pubertätsalter Mädchen und Frauen nicht ausschließlich, aber doch vorzugsweise befällt und durch verschiedenartige voraufgegangene Dispositionen in ihrer Entstehung begünstigt wird. Die anämische Blutbeschaffenheit ist lediglich ein Begleitsymptom dieser Neurose, wenn auch das konstanteste und hervorstechendste Symptom, dessen Ausbildung ebenso auf mangelhaftes

Funktionieren der Nerven zurückzuführen ist, wie alle anderen, die Chlorose charakterisierenden nervösen Symptome.

Sowohl die Symptomatologie, wie die Erhebungen über die ätiologischen Momente, schließlich auch die weiterhin zu besprechenden therapeutischen Resultate schließen meiner Ansicht nach eine spezifische Organerkrankung des Blutes selbst ebenso aus, wie die Entstehung infolge der sonst erwähnten funktionellen und anatomischen Anomalien, vielmehr bildet die Chlorose meiner Ansicht nach ein Glied in der Kette der Neurosen, von welchen das weibliche Geschlecht in so besonders bevorzugtem Maße heimgesucht wird, und stellt eine jugendliche eigenartige Form des allgemeinen hysterischen Symptomenkomplexes dar.

Krankheitsverlauf.

Der Verlauf unserer Erkrankung zeigt in den einzelnen Fällen große Verschiedenheiten, und von jeher hat man Fälle von Bleichsucht beobachtet, welche nach kurzer Zeit prompt zur Heilung kamen, während andere zu Rückfällen neigen und wieder andere so hartnäckig jeder Therapie trotzen, daß sie als unheilbar erscheinen.

Man hat daher verschiedene Formen von Chlorose als „transitorische“, „rezidivierende“ und „habituelle“ unterschieden. Diese verschiedenartigen Formen des Verlaufes lassen sich nur selten von vornherein erkennen. Der Verlauf wird außerdem durch verschiedene Faktoren bedingt, so daß man diese Formen in der Regel erst nach längerer Beobachtung voneinander unterscheiden kann. Die gewöhnlichste Chlorose ist unzweifelhaft die gutartige transitorische, bei welcher die Beseitigung sämtlicher Beschwerden und die Wiederherstellung des Blutbefundes im Verlauf von einigen Wochen eintritt.

Es sind naturgemäß besonders die von vornherein kräftig konstituierten Mädchen und Frauen, welche das Hauptkontingent dieser Gruppe bilden. Es sind ferner diejenigen Patientinnen, welche bis vor dem Ausbruche der Chlorose verhältnismäßig gesund und leistungsfähig waren, und endlich wird der günstige Verlauf der Krankheit, wie wir bei der Therapie noch näher sehen werden, besonders dadurch bedingt, daß die Kranke aus ihrer alltäglichen Umgebung herausgenommen und unter Bedingungen behandelt wird, welche einen günstigen Einfluß auf den Stoffwechsel im allgemeinen und auf das Nervensystem ausüben.

Die ungünstiger verlaufenden Fälle und besonders die geradezu als habituelle, d. h. nicht völlig schwindende Chlorosen anzusehenden Formen dieser Krankheit sind unzweifelhaft wohl in nicht wenig Fällen durch diejenigen anatomischen Anomalien kompliziert, die wir oben

erwähnt haben, nämlich durch die abnorme Kleinheit und Engigkeit des Herzens und Gefäßsystems und wahrscheinlich eine hierdurch bedingte mangelhafte Anlage des blutbildenden Apparates und Verringerung der gesamten Blutmenge. Hier handelt es sich demnach eigentlich überhaupt nicht um reine Chlorose, sondern um Mischzustände anatomisch bedingter Anämie und chlorotischer Veränderungen, und es dürfte für viele dieser Fälle die Ansicht Virchows zutreffen, daß die chlorotischen Symptome durch geeignete Therapie latent werden, aber niemals ganz geheilt werden können.

Von Wichtigkeit ist, daß gerade diese Personen mit dem mangelhaft entwickelten Gefäßsystem eine sehr geringe Widerstandsfähigkeit gegen krankmachende Schädlichkeiten besitzen, daher meist zu katarrhalischen Erkrankungen verschiedener Organe disponieren, und daß sie andererseits schweren akuten Erkrankungen, wie z. B. Infektionskrankheiten, Pneumonie usw. leichter erliegen, als Personen mit normal entwickeltem Gefäßsystem, so daß sich hieraus die Tatsache erklärt, daß bei den Sektionen anämischer junger Mädchen besonders häufig die erwähnten anatomischen Anomalien gefunden werden.

Ebenso wie diese durch anatomische Veränderungen begünstigten Mischformen von Oligämie und Chlorose zeigen sich auch jene Formen der Bleichsucht sehr hartnäckig, bei welchen schon von früher Jugend an durch die geschilderten Fehler in der Erziehung eine ungenügende Ernährung, eine mangelhafte Anregung der Zirkulation, eine Überreizung des Nervensystems stattgefunden hat, so daß tatsächlich solche Kinder von früher Jugend an niemals ein frisches rotwangiges Gesicht gehabt haben und niemals diejenige normale geistige und körperliche Frische und Lebendigkeit gezeigt haben, welche ein normal entwickeltes Kind bei richtiger allgemeiner Erziehung und Behandlung durchschnittlich aufweist.

Solche Mädchen, welche uns gerade in der Hauspraxis der höheren Stände häufig begegnen, zeichnen sich seit früher Jugend durch ein schlaffes Wesen aus, sind in der Schule wenig leistungsfähig und leicht ermüdend, haben dagegen bei weiterem Heranwachsen einen besonderen Hang zur Lektüre schöngeistiger oder die Phantasie anregender Bücher, dagegen wenig Neigung zur Betätigung körperlicher Kräfte, und es mag auch wohl bei diesen Mädchen nicht selten durch mangelhafte Übung und Anregung ein unvollkommener Zustand des Herzens und Gefäßsystems ausgebildet werden, so daß auch von diesen Mädchen manche nicht mehr rein chlorotische Symptome, sondern Mischformen von allgemeiner Anämie (Oligämie) und Chlorose aufweisen.

Interessant ist es, diese Mädchen zu beobachten, wenn sie weiterhin heranwachsen, sich verheiraten und in das reifere Alter gelangen. Man macht hier durchgehends die Beobachtung, daß die eigentlichen chlorotischen Zeichen schwinden, d. h. daß das pastöse Anssehen und die zahlreichen Beschwerden von seiten der verschiedenen Organe, besonders des Gefäßsystems, schwinden. Indessen bleiben diese Franen auch weiterhin blaß, wenig leistungsfähig, leicht erregbar und stellen ein Hauptkontingent znr großen nnd weit verbreiteten Gruppe der Hysterischen, so daß man bei genanem Nachforschen der Anamnese der meisten Hysterischen die Angabe erhält, daß sie in früherer Jugend bleichsüchtig gewesen seien.

Auch hierans geht meines Erachtens die nahe Verwandtschaft dieser beiden Krankheitszustände hervor, wie sich überhaupt auf den verschiedensten Gebieten der Hämatologie die Tatsache nachweisen läßt, daß Erkrankungen des Blutes nnd Nervensystems viele gemeinsame ätiologische Momente anfweisen nnd häufig in einem gewissen Parallelismus verlaufen.

Schließlich sei noch die Tatsache erwähnt, daß in vielen Fällen die Chlorose anscheinend erblich auftritt, und man kann hier daran denken, daß einmal die Schwäche des Nervensystems, andererseits die anatomischen Unvollkommenheiten im Bau des Gefäßsystems vererbt werden, aber es läßt sich auch ebensogut die Ansicht vertreten, daß die Fehler in der Erziehnng, welche den Ansbruch der Chlorose begünstigen, von der Mutter auf die Tochter, dank der eingewnrzelten fehlerhaften Lebensführung in manchen Familien, wie eine Krankheit selbst sich vererbt haben.

Prognose.

Die Chlorose gehört ohne Zweifel zu den gut heilbaren Krankheiten, nnd die Prognose kann infolgedessen im allgemeinen von vornherein günstig gestellt werden. Besonders günstig liegen die Verhältnisse bei solchen Mädchen, bei welchen der Ansbruch der Krankheit verhältnismäßig plötzlich erfolgt ist, nnd welche vorher weder anämische noch sonstige Krankheitserscheinungen gehabt haben, wie man das besonders hänfig bei den erwähnten Mädchen des dienenden Standes, die auf dem Lande oder in einer kleinen Stadt groß geworden sind, beobachten kann.

Ungünstiger liegen die Verhältnisse dagegen bei all den Mädchen, welche schon von klein auf Zeichen von Blntarmut dargeboten haben, bei welchen alle die erwähnten häuslichen Schädlichkeiten der Erziehung und allgemeinen Hygiene bestehen, auf deren Bedeutung für die Ent-

stehung der Krankheit oben hingewiesen wurde, und ganz besonders ungünstig sind ohne Zweifel diejenigen Fälle zu beurteilen, welche durch das Bestehen der erwähnten anatomischen Anomalien am Herzen und Gefäßsystem kompliziert sind. Diese letzteren jungen Mädchen sind besonders bei interkurrent auftretenden akuten Erkrankungen, wie Lungenentzündungen, Influenza, Typhus usw. infolge ihrer allgemeinen geringen Widerstandsfähigkeit stark gefährdet.

Therapie.

Die Therapie der Chlorose hat im allgemeinen eine dankbare Aufgabe, doch muß man sich von vornherein derjenigen Momente bewußt sein, welche die Entstehung der Krankheit begünstigt haben, und da jede rationelle Therapie damit zu beginnen hat, daß sie die Ursachen der Erkrankung oder doch wenigstens die disponierenden Momente zu beseitigen sucht, so muß es auch bei der Chlorose Sache des Arztes sein, die Schädlichkeiten zu ermitteln, welche im einzelnen Falle die Entstehung der Bleichsucht begünstigt haben können, ein Punkt, der besonders in der hausärztlichen Praxis, wo es sich darum handelt, die Fehler in der allgemeinen Lebensführung der Familie und speziell in der Erziehung der jungen Mädchen herauszufinden, manchmal erhebliche Schwierigkeiten bereitet und große Anforderungen an die Erfahrung und den Takt des Arztes stellt.

Gerade aus diesem Grunde, d. h. weil die Entstehung der Krankheit durch so manche Unrichtigkeiten in der täglichen Lebensweise und in den häuslichen Gepflogenheiten der Familie begünstigt wird, ist es in vielen Fällen von großem Vorteil, die Chlorotische aus ihrer gewohnten Umgebung herauszunehmen und in einer geeigneten Heilanstalt, ganz besonders aber auch in einem geeigneten Kurorte der Behandlung zu unterwerfen, und man sieht in vielen Fällen, daß Chlorosen, welche allen therapeutischen Künsten der Hauspraxis hartnäckig getrotzt haben, schnell und leicht zum Schwinden kommen, wenn die jungen Mädchen aus der bisherigen Umgebung entfernt werden.

Die Behandlung der Chlorose beginnt am besten damit, daß man vollständige **Bettruhe** einhalten läßt und zunächst durch Abführmittel die Koprostase beseitigt und anregend auf den Appetit einzuwirken versucht. Sehr zweckmäßig ist es, sich zu Beginn der Behandlung durch Untersuchung des Mageninhaltes über die sekretorische und motorische Funktion desselben zu orientieren, da, wie gesagt, in manchen Fällen überschüssige, in anderen wieder zu geringe Mengen von Salzsäure produziert werden und wieder in anderen Er-

schlaffungen der Magenwände bestehen, welche die rechtzeitige Fortschaffung der Speisen verhindern.

Alle diese krankhaften Veränderungen des Magens müssen rationellerweise beseitigt werden, bevor man zur speziellen Therapie übergeht, und besonders bei den sekretorischen Anomalien ist es ja in der Regel verhältnismäßig leicht, korrigierend zu wirken. Die von A. Pick vorgeschlagene Behandlung der Chlorose mit systematischen Magenausspülungen dürfte nur in vereinzelten Fällen von starker Magenerweiterung am Platze sein, für gewöhnlich sind derartige Spülungen nicht nur entbehrlich, sondern in Rücksicht auf das irritierte Nervensystem direkt kontraindiziert.

Die Diät muß nach zwei Gesichtspunkten bestimmt werden, erstens daraufhin, daß in der Nahrung eine genügende Menge von organischem Eisen vorhanden ist, zweitens ist aber daneben, wie Nothnagel mit Recht betonte, zu berücksichtigen, daß bei den meisten dieser Mädchen die Ernährung längere Zeit gelitten hat, so daß sie neben den chlorotischen Erscheinungen häufig auch eine Einbuße an Körpergewicht erlitten haben.

Die Kost muß daher im Anfang aus möglichst leicht verdaulichen Nahrungsmitteln bestehen, von denen die Milch unzweifelhaft die größte Bedeutung besitzt, und nur bei sehr fettreichen Mädchen wird man von diesem besten Nährmittel ganz oder teilweise Abstand nehmen müssen. Für die Eisenzufuhr dienen leichte Gemüse, besonders die grünen, wie Spinat, grüne Schoten und Bohnen, Karotten, Kartoffelpüree, ferner rohes Rindfleisch, geschabter Schinken usw., während der Genuß von Eiern, wenigstens in größerer Menge, häufig wegen der verhältnismäßig leicht auftretenden Darmfäulnis nicht so sehr empfehlenswert ist.

Die Mahlzeiten sollen, worauf besonders v. Noorden Gewicht legt, in nicht zu langen Zwischenräumen und vor allem regelmäßig genossen werden.

Ein appetitanregendes und dabei nahrhaftes Bier, wie Malzbier, deutsches Porterbier, Mumme usw. sind empfehlenswert.

Sehr häufig handelt es sich bei Beginn der Behandlung darum, die ödematösen Anschwellungen, welche im Gesichte, an den Knöcheln und anderwärts bestehen und den Kranken das eigenartige pastöse Aussehen verleihen, zu beseitigen. Zu diesem Zwecke hat man neuerdings **den Aderlaß** wieder hervorgeholt, der schon in früheren Zeiten von vielen Ärzten bei Chlorotischen angewandt wurde, obwohl schon damals, d. h. zu Anfang des vorigen Jahrhunderts, als das Aderlassen in der Therapie viel geübt wurde, erfahrene Ärzte wie Becquerel und Rodier vor der kritiklosen Anwendung des Ader-

lasses bei der Chlorose auf Grund ihrer exakten Blutuntersuchungen warnten.

Nachdem vor einer Reihe von Jahren der Aderlaß von Dyes auf Grund von ganz konfusen und unrichtigen theoretischen Spekulationen bei Chlorose wieder empfohlen war, haben ihn späterhin besonders Scholz, Wilhelmi und Schubert damit motiviert, daß im Blute eine Anhäufung von Flüssigkeit vorhanden sei, und daß der Aderlaß deplethorisch und entlastend für das Herz wirke. Diese Ansicht ist aber unrichtig, denn beim Aderlasse wird die Plethora gerade durch das Ausströmen von Blut und das dadurch bedingte Einströmen von Lymphe in die Zirkulation eher verstärkt, und das einzig Günstige, was meiner Ansicht nach bei dem Aderlaß in Frage kommt, ist der reaktive Schweißausbruch, auf den auch die genannten Ärzte ein großes Gewicht legen.

Diese Wirkung der Schweißeruption auf die im Blute und den Geweben angesammelte Flüssigkeit kann man meiner Ansicht nach aber bei den Chlorotischen viel besser und ungefährlicher durch ein einfaches Schwitzbad hervorbringen, wie dies in verschiedenartiger Weise von Kühne, Rosin und mir empfohlen ist. Ich wende bei den pastösen Chlorotischen in der ersten Zeit der Behandlung heiße Bäder mit nachfolgendem Schwitzen zwei- bis dreimal wöchentlich an und finde, daß die subjektiven Beschwerden und ebenso der objektive Befund stets günstig dadurch beeinflußt werden, indem besonders die Kopfschmerzen, ferner neuralgische Erscheinungen an den verschiedensten Körperstellen beseitigt werden und die Ödeme schneller zurückgehen.

Auch heiße Luft- und CO_2-Bäder sind für diese Zwecke empfohlen worden.

Da sich die Hauptwirkung des Aderlasses durch diese viel weniger eingreifenden Maßnahmen erzielen läßt, so halte ich den Aderlaß bei Chlorose nicht für indiziert, denn auch die zweite Möglichkeit, daß er als Reizmittel für das Knochenmark (Kahane und v. Noorden) günstig wirke, kann nicht wohl in Frage kommen, da das chlorotische Blut an sich schon so geringe Mengen von Hämoglobin enthält, daß nach allen sonstigen Erfahrungen bei Anämien hierdurch allein ein genügender Reiz ausgeübt werden dürfte.

In bezug auf **die medikamentöse Therapie** kann man heute mit Sicherheit behaupten, daß es ein Spezifikum bei der Behandlung der Bleichsucht nicht gibt und daß auch das Eisen, welches noch Felix Niemeyer seinerzeit für ein Spezifikum hierbei erklärte, sicher nicht als solches anzusehen ist.

Die Erfahrung lehrt vielmehr, daß manche Chlorotische, welche auch bei reichlicher Eisenbehandlung keine erhebliche Besserung erfahren haben, weil die allgemeinen hygienischen Verhältnisse ihrer Um-

gebung unverändert dieselben blieben, nach kurzer Frist vollständig zur Heilung kommen, wenn sie, wie dies z. B. bei den erwähnten Dienstmädchen häufig der Fall ist, aus dem Orte ihrer Tätigkeit nach der Heimat gesandt werden, wo frische Luft und allgemeine günstigere hygienische Bedingungen ohne irgend welche medikamentöse Therapie auf sie einwirken.

Entsprechend meiner oben geäußerten Ansicht, daß die Chlorose eine Neurose sei, bei welcher die Blutveränderung nicht das Essentielle der Krankheit, sondern lediglich das konstanteste Symptom bildet, habe ich schon seit längerer Zeit Versuche angestellt, diese Krankheit ohne speziell auf die Blutbeschaffenheit gerichtete Medikamente, besonders ohne Anwendung von Eisenpräparaten, lediglich durch dieselben diätetischen und besonders hydrotherapeutischen Maßnahmen zu heilen, welche wir bei anderen Neurosen, besonders bei der Hysterie, anzuwenden pflegen. Ich habe bei einer Reihe von Chlorosen mit diesem antinervösen Regime volle Heilerfolge in ungefähr derselben Zeit erzielt wie mit der gewöhnlichen Eisentherapie, während allerdings einzelne Chlorotische sich günstiger besserten, nachdem zur Eisentherapie übergegangen wurde.

Immerhin zeigte sich hierbei, daß durch die Krankenhausbehandlung, bei guter Pflege und Ernährung, bei Anwendung anfänglich von Schwitzbädern, später von Abreibungen, bei leichter Massage und innerlicher Verabfolgung von Nervinis, wie Brom oder Valeriana, ohne jede Eisenmedikation, sich ein ebenso guter Erfolg erzielen läßt, wie dies bei den Mädchen beobachtet wird, die lediglich durch die Zurückversetzung in ihre gesunden heimatlichen Verhältnisse ihre Bleichsucht ausheilen.

Diese meine Beobachtungen sind neuerdings von Raebiger bestätigt worden, welcher bei lediglich hydriatrisch behandelten Chlorotischen sogar eine schnellere Zunahme des Fe im Blute konstatierte, als bei reiner Fe-Medikation.

Auch diese therapeutischen Erfahrungen bestärken mich in der Ansicht, daß die Chlorose eine eigenartige, mit Schädigung der Hämoglobinbildung einhergehende Neurose sei, und zu meiner Überraschung fand ich vor kurzem, daß schon Sydenham in seinen vortrefflichen Vorträgen über Hysterie, die auch heutzutage noch außerordentlich lesenswert sind, ausdrücklich darauf hinweist, daß die Chlorose durch dieselben Mittel heilbar sei, wie die Hysterie.

Trotz dieser Erfahrung liegt es mir durchaus fern, den Wert der Eisenbehandlung bei der Chlorose, der sich durch außerordentlich zahlreiche Erfahrungen in der Praxis immer wieder und wieder bestätigt, zu leugnen, vielmehr empfehle ich ebenfalls, die Eisentherapie

im allgemeinen bei der Chlorose beizubehalten; nur wollte ich darauf hinweisen, daß man das Eisen hierbei nicht als ein Spezifikum ansehen soll und besonders nicht in den Fehler verfallen soll, zu glauben, daß genug geschehen sei, wenn man einem chlorotischen Mädchen irgend ein gutes Eisenpräparat verordnet, sondern daß der Schwerpunkt der Behandlung unbedingt mehr auf dem Gebiet der allgemeinen Pflege und Diätetik gesucht werden muß.

Die Eisentherapie bildet nach wie vor ein wesentliches Unterstützungsmittel bei der Behandlung der Chlorose, obwohl man, wie oben (S. 266) ausgeführt wurde, heutzutage nicht mehr der älteren Anschauung huldigt, daß das medikamentöse Eisen direkt zum Aufbau des Hämoglobins im Körper verwandt wird, sondern daß es wesentlich als ein Reizmittel für die blutbildenden Organe anzusehen ist.

Es muß daher nach den neuesten Untersuchungen das Bestreben sein, bei gleichzeitiger Zufuhr einer genügenden Menge von organischem Eisen mit der Nahrung, das zum Aufbau des Hämoglobins dient, möglichst große Mengen von anorganischen Fe-Präparaten einzuverleiben, die den kräftigsten Reiz auf die Blutbildung in diesem jugendlichen Alter ausüben.

Die Eisenpräparate selbst und auch die Eisenquellen sind bereits an früherer Stelle (S. 267) ausführlich besprochen worden.

Das Arsen wird ebenfalls bei manchen Chlorosen mit gutem Erfolge angewendet, entweder für sich allein, oder in Verbindung mit Eisen, z. B. als Levico- oder Roncegnowasser.

Auch Jod erweist sich in vielen Fällen in Verbindung mit Eisen z. B. als Syrupus ferri jodati nützlich, wenn skrofulöse Erscheinungen, besonders Drüsenschwellungen vorhanden sind.

Von sonstigen Medikamenten kommt lediglich noch das Chinin in Betracht, während andere Mittel, wie Phosphor, Mangan, auch Organpräparate, z. B. Knochenmark, Thymus usw., keinerlei Bedeutung beanspruchen können.

Um bei fortschreitender Rekonvaleszenz die Blutzirkulation und den ganzen Stoffwechsel anzuregen, empfiehlt sich der Aufenthalt in frischer Luft, ferner Massage, Gymnastik, Sport und Spiele aller Art. Ein Klimawechsel ist dabei häufig von großem Vorteile, und es ist hier bei der Chlorose dasselbe zu sagen, wie bei den symptomatischen Anämien (S. 263), daß schon ein einfacher Aufenthalt auf dem Lande, oder im Mittelgebirge, oder im milden Seeklima die besten Erfolge bringt.

Rauhere Seeluft, z. B. an der Nordsee, wird von Chlorotischen

meist schlecht ertragen, ebenso das eigentliche Höhenklima, wo sich leicht Herzklopfen, Schwindel und andere nervöse Erscheinungen einstellen. Ausnahmen kommen natürlich öfters zur Beobachtung.

Hydropathische Prozeduren, abgesehen von den erwähnten heißen Bädern, dürfen nur mit Vorsicht angewandt werden, da die Applikation von Kälte den Chlorotischen häufig schlecht bekommt. Lane und spirituöse Abwaschungen der Haut des Rumpfes sind im Beginne der Behandlung ganz nützlich.

Prophylaxe.

Steht uns somit für die direkte Behandlung des chlorotischen Symptomenkomplexes eine große Zahl diätetischer, physikalischer und medikamentöser Hilfsmittel zu Gebote, so muß doch auf der anderen Seite mit allem Nachdruck darauf hingewiesen werden, daß die Chlorose in vielen Fällen zu den wohl zu vermeidenden Krankheiten gehört, und zwar besonders da, wo nicht die soziale Lage die jungen Mädchen zwingt, ihren Unterhalt selbständig zu verdienen, sondern alle äußeren Bedingungen für eine gesunde Entwicklung der Mädchen gegeben sind.

Wenn trotzdem in diesen günstig situierten Familien die Krankheit so häufig anzutreffen ist, so liegt dies lediglich an der großen Unwissenheit, welche heute selbst in den gebildeten Familien über die Grundprinzipien einer gesundheitsmäßigen Erziehung herrscht, ein Übelstand, der einerseits durch größere Verbreitung der hygienischen Lehren im ganzen Volke, andererseits aber durch die hausärztliche Wirksamkeit jedes einzelnen Arztes bekämpft werden muß.

Es genügt hier, um Wiederholungen zu vermeiden, auf all die Schädlichkeiten hinzuweisen, welche oben als disponierende Momente erwähnt wurden, die sich großenteils durch gesundheitsmäßige Regelung der Lebensweise, durch körperliche Übungen, Bewegung im Freien usw. beheben lassen.

Ältere Literatur.

Baxter u. Wilcocks. Lancet. 1880. S. 441.
Becquerel u. Rodier. Über die Zusammensetzung d. Blutes. Erlangen 1845.
Benczúr. Dt. Arch. f. klin. Med. Bd. 36. 1885. S. 365.
Biernacki. Zeitschr. f. klin. Med. Bd. 24. 1894.
Clark. Lancet. 1887. II. S. 1003.
Duclos. Rév. génér. de clinique et thér. 1887.
Duncan. Sitzungsberichte der Wiener Akademie. 1867.
Foedisch. De morbosa sanguinis temperatione. Dissert. 1832.
Forchheimer. The american journ. of med. sciences. 1893. S. 255.
Gowers. Praktitioner. 1878. Juli.

Graeber, Ernst. Zur klinischen Diagnostik der Blutkrankheiten. Arbeiten aus dem med.-klin. Institute zu München. Leipzig 1890. S. 289. (Hier ausführliche historische Darstellung und zahlreiche eigene Beobachtungen.)
Hammerschlag. Zeitschr. f. klin. Med. Bd. XXI. 1892. S. 475.
Hayem. Du sang. Paris 1889.
Hoffmann, A. Lehrbuch der Konstitutionskrankheiten. 1893.
v. Jaksch (1). Prag. med. Wochenschr. 1890. Nr. 31—33. — (2) Zeitschr. f. klin. Med. Bd. 24. 1894.
Krüger, F. St. Petersb. med. Wochenschr. 1892. Nr. 50.
Kraus. Zeitschr. f. Heilk. Bd. 11.
Laache. Die Anämie. 1883. S. 81.
Leichtenstern. Unters. über den Hb-Gehalt d. Blutes. Leipzig 1878.
v. Limbeck. Klin. Pathol. des Blutes. Jena 1896.
Lloyd Jones (1). Brit. med. Journ. 1893. II. S. 670.
Malassez. Arch. de physiologie. 1877.
Meinert. Zur Ätiologie der Chlorose. Verhandl. d. X. Versamml. d. Gesellsch. für Kinderheilk. Nürnberg 1893. — Volkmanns Samml. klin. Vortr. 1895.
Moriez. Thèse de Paris. 1880.
Murri. Policlinico. Mai 1894.
v. Noorden (1). Berl. klin. Wochenschr. 1895. Nr. 9.
Nothnagel. Wien. med. Presse. 1891. Nr. 51.
Quincke. Virch. Arch. Bd. 54. 1872.
Reinert. Blutzählungen. 1891.
Scholkoff. Spez. Gewicht des Blutes. Dissert. Bern 1892.
Stintzing u. Gumprecht. Dt. Arch. f. klin. Med. Bd. 53. 1894. S. 265.
Subbotin. Zeitschr. f. Biolog. 1871. Bd. VII.
Toenissen. Dissert. 1881.
Virchow. Über die Chlorose usw. Berlin 1872.
Welcker. Prager Vierteljahrsschrift. 1854. Bd. 3.
Zander. Virch. Arch. Bd. 84. 1881.

Neuere Literatur.

Batle. Zit. bei Schweitzer.
Biernacki (2). Über den Begriff der Chlorose. Wien. med. Wochenschr. 1897. Nr. 8.
Dieballa u. Ketly. Zeitschr. f. klin. Med. Bd. 31. 1896.
Dyes. Allg. med. Centralztg. 1883 und die Bleichsucht, sog. Blutarmut u. Schlagfluß. Stuttgart 1892.
Erben. Zeitschr. f. klin. Med. Bd. 47. 1902. S. 302.
Evans. Lancet. 1904. May 14.
Grawitz, E. (1). Neuere Ansichten über die Entstehung der Chlorose. Fortschr. d. Med. 1898. Nr. 3. — (2) Behandlung der Chlorose. Therapie d. Gegenw. 1900. Juni. — (3) Die Chlorose, in v. Leydens „Deutscher Klinik". Bd. III.
Hirschberg. Zit. bei Evans.
v. Hößlin. Münch. med. Wochenschr. 1890. Nr. 14.
Jellinek u. Schiffer. Wien. klin. Wochenschr. 1899. Nr. 31.
Jolles. Wien. klin. Rundschau. 1899. Nr. 14—16.
Kahane. Die Chlorose. Berlin u. Wien 1901.
Kockel. Thrombose d. Hirnsinus bei Chlorose. Dt. Arch. f. klin. Med. Bd. 52.
Koßler. Centralbl. f. inn. Med. 1897. S. 730.

Kühne. Dt. med. Wochenschr. 1891. Nr. 44.
v. Limbeck u. Steindler. Centralbl. f. inn. Med. 1895. S. 653.
Lloyd Jones (2). Chlorosis: the special anemia of young women. London 1897. Baillière, Tindall and Cox.
v. Moracewski. Virch. Arch. Bd. 145. 1896. S. 458.
v. Noorden (2). Die Bleichsucht. Wien 1897. In Nothnagels spez. Pathol. u. Ther. Bd. VIII.
Pick, A. Wien. klin. Wochenschr. 1891. S. 50.
Raebiger. Zeitschr. f. diät. u. phys. Ther. Bd. 8. 1904.
Romberg, E. Bemerkungen üb. Chlorose u. ihre Behandlung. Berl. klin. Wochenschr. 1897. Nr. 25—27.
Rosin. Über heiße Bäder bei Chlorose. Kongreß f. inn. Med. 1898. S. 218.
Rostoski. Münch. med. Wochenschr. 1900. Nr. 40.
Saundby u. Eales. Zit. bei Evans.
Schaumann u. v. Willebrand. Bemerkungen über die Blutregeneration bei Chlorose. Berl. klin. Wochenschr. 1899. Nr. 1.
Scholz. Die Behandl. d. Bleichsucht mit Schwitzbädern u. Aderlaß. Leipzig 1890.
Schubert. Wien. med. Wochenschr. 1891. Nr. 18.
Schweitzer. Thrombose bei Chlorose. Virch. Arch. Bd. 152. H. 2.
Stephenson. Zit. bei Kahane.
Stockmann, R. A summary of 63 cases of chlorosis. Edinb. med. journ. 1895. S. 413.
Strauß u. Rohnstein. Blutzusammensetzung bei Anämien. Berlin 1901.
Syllaba. Ref. i. Centralbl. f. inn. Med. 1905. Nr. 12.
Weinberger. Wien. klin. Wochenschr. 1904. Nr. 3.
Wilhelmi. Bleichsucht u. Aderlaß. Güstrow 1890.
(Literatur über Eisentherapie s. Kap. XII.)

XV. Kapitel.

Die Leukämie.

Die Leukämie ist eine mit schwerer Kachexie verlaufende Krankheit des Blutes, bei welcher nicht, wie bei den bisher besprochenen Formen der Anämie in erster Linie die roten Blutzellen betroffen sind, sondern vielmehr die farblosen Zellen, welche in exzessiver Weise vermehrt erscheinen und auf der Höhe der Erkrankung die roten Blutzellen gleichsam überwuchern.

Diese, unter starker Leukocytenvermehrung progressiv verlaufende Kachexie bildet ein scharf abgegrenztes selbständiges Krankheitsbild gegenüber dem vorübergehenden Symptom der Leukocytose, und zwar ist die Leukocytenvermehrung bei der Leukämie, wie gleich vorweg bemerkt sei, gegenüber der Leukocytose weniger durch die große Zahl als durch die Morphologie der Leukocyten charakterisiert, insofern sich bei der Leukämie in dem Auftreten krankhafter, d. h. dem normalen Blute fremder Zellen der pathologische Prozeß in der Blutbildung dokumentiert, während bei der Leukocytose die normalen Typen der Leukocyten stets bei weitem prävalieren und höchstens vereinzelte, dem gesunden Blute fremde Leukocytenformen auftreten.

Statistisches.

Die Leukämie ist eine zumeist chronische, seltener akut verlaufende Erkrankung und tritt vorwiegend im erwachsenen Alter, zwischen 25 und 45 Jahren auf; indes sind auch im Kindesalter zahlreiche Fälle von Leukämie beobachtet worden, und selbst im Greisenalter kann die Entwicklung der Krankheit einsetzen.

Das früheste Auftreten dieser Krankheit beobachtete Pollmann, welcher bei einem Neugeborenen eine mit starker Schwellung der Leber und Milz einhergehende Leukämie beobachtete, die aller Wahrscheinlichkeit nach im fötalen Leben entstanden war. Beide Eltern waren gesund. Bei der Obduktion fanden sich außer den leukä-

mischen Veränderungen frische verruköse endokarditische Effloreszenzen an der Tricuspidalis, welche auf eine Infektion während des Fötallebens hindeuteten.

Siefart berichtet, daß bei einer sonst gesunden Mutter eine Nephritis graviditatis auftrat, wobei sich im Blute nur eine leichte Abblassung der Erythrocyten, aber keine Leukocytose fand. Bei der Entbindung zeigte sich die Placenta stark ödematös, ebenso das Neugeborene und außerdem wies das letztere eine leukämische Blutbeschaffenheit auf.

Mc Crae beobachtete akute Leukämie bei einem dreijährigen Knaben und stellte 13 Fälle in dem gleichen Kindesalter aus der Literatur zusammen. Einzelne Fälle von echter Leukämie im Kindesalter sind von Monti und Berggrün, Stilling, Hochsinger und Schiff, von Morse, Theodor und Cassel mitgeteilt worden. Aus der älteren Literatur sind manche Angaben über leukämische Erkrankungen bei Kindern nicht einwandfrei.

Eine Leukämie mit akutem Verlaufe im Greisenalter von 73 Jahren beobachtete Pineles.

Nach den Angaben der meisten Autoren werden Männer häufiger befallen als Frauen; doch berichtet z. B. V. Mayer aus der Tübinger Klinik über 11 Fälle bei Männern und 10 bei Frauen; und von 7 auf der Gerhardtschen Klinik beobachteten Kranken waren 4 Männer und 3 Frauen.

Die Leukämie ist keineswegs eine so besondere Rarität, wie man nach den früheren Publikationen, die meist nur Einzelfälle betrafen, annehmen konnte, dagegen teilt die Leukämie mit manchen anderen Krankheiten das Schicksal, häufig verkannt zu werden; denn es ist kein seltenes Ereignis, daß derartige Kranke jahrelang unter verschiedenen Diagnosen, und zwar meist als chronische Malariakranke behandelt werden, bis eine sachgemäße Blutuntersuchung die Diagnose richtig stellt.

G. Dock hat berechnet, daß in einem achtjährigen Zeitraum in der Universitätsklinik von Michigan 15 Leukämische, das sind 11,3 auf 10000 Kranke behandelt wurden, und stellt demgegenüber die Statistik von v. Limbeck aus drei Wiener Hospitälern, mit nur 3,46, ferner an der Charité in Berlin, mit 2,24 und von Prag mit 4,3, Rostock mit 9,89 und Stockholm mit 9,18 Leukämischen unter 10000 Kranken. Nach A. Fränkel kommen im Berliner Krankenhause am Urban etwa 4 Leukämische auf 10000 Kranke.

Eichhorst sah in Zürich unter 20000 Kranken 21 Leukämiefälle, darunter 12 Männer und 9 Frauen.

Das Vorkommen von Leukämie bei Tieren ist besonders für

die Frage der experimentellen Übertragung von Wichtigkeit. Nach Weil und Clerc kommt sie bei der Mehrzahl der Haustiere zur Beobachtung, besonders beim Rindvieh, dem Pferde, Hunde und Schwein. Nocard berichtet von 9 Fällen bei Pferden, 5 bei Kühen, 22 bei Hunden und einem bei einer Katze. Die Laboratoriumstiere sind größtenteils immun, die Maus soll ausnahmsweise, dagegen Kaninchen und Meerschweinchen nie daran erkranken. Unter 70000 der Berliner tierärztlichen Klinik in den Jahren 1886 bis 1894 zugeführten Hunden befanden sich 21 Fälle von Leukämie. In der preußischen Armee erkrankten in den Jahren 1890 bis 1895 26 Pferde an Leukämie.

Über die Ätiologie ist wenig Sicheres bekannt. Nach Beobachtungen beim Rind scheint sich die Leukämie vielleicht im Anschlusse an chronische Labmagen- und Uteruskatarrhe zu entwickeln. Die Annahme einer infektiösen Ursache kann durch die bisherigen negativen Übertragungsversuche nicht entkräftet werden. Lucet, Bonvicini u. a. wollen spezifische Bakterien im Blute leukämischer Tiere gefunden haben.

Die pathologisch-anatomischen Befunde und auch die Blutveränderungen sind bei den Tieren anscheinend durchaus identisch denen bei der menschlichen Leukämie. (Nach Friedberger und Fröhner, Lehrb. der spez. Pathol. und Therapie der Haustiere. 1904, Bd. II, S. 118.)

Ätiologie.

Über Heredität ist bei dieser Krankheit wenig bekannt. Zu erwähnen ist hier eine Beobachtung von Greene bei drei Schwestern, von welchen zwei während der Gravidität an akuter lienaler Leukämie erkrankten, von denen die eine starb, während die andere nach Einleitung des Abortes genas. Die dritte Schwester erkrankte nach Eintritt der Periode im dreizehnten Jahre an Leukämie und starb.

Als disponierende Momente sind nach Mosler bekannt: ärmliche Verhältnisse, schlechte Nahrung, übermäßige geistige und körperliche Anstrengung, Kummer und Sorge. Ferner spielen konstitutionelle Lues, Intermittens, bei Frauen gewisse sexuelle Vorgänge, chronischer Darmkatarrh eine Rolle, während in vielen Fällen keine Ursache nachzuweisen ist. Nach Orth kann im Anschluß an Rachendiphtherie, nach Hinterberger und Fränkel im Anschluß an Influenza, nach Senator infolge von Blutungen Leukämie auftreten. Steinbrügge hält die Lues, besonders bei den myelogenen und Malariaerkrankungen bei den lienalen Formen für ätiologisch wichtig.

Eine kleine Endemie von 6 Leukämiefällen ist neuerdings von Arnsperger (Heidelberg) im Enztal bei Pforzheim beobachtet worden,

doch haben sich aus diesem lokalen gehäuften Auftreten keinerlei bestimmte Anhaltepunkte für eine gemeinsame Entstehungsursache ergeben.

Als unmittelbar veranlassende Momente für das Auftreten der Krankheit sind schon von Mosler und besonders in der letzten Zeit von Ebstein, Westphal, Graciani u. v. a. Traumen angeführt worden, welche teils auf die Milzgegend wirkten, teils Erschütterungen des ganzen Körpers, in manchen Fällen auch der Knochen betrafen. Mit Recht weist Ebstein auf die große Bedeutung hin, welche der Zusammenhang zwischen Trauma und Entstehung der Leukämie in Rücksicht auf die modernen Unfallversicherungsgesetze besitzt. Über das „Wie“ dieses Zusammenhanges fehlt uns freilich noch jede Kenntnis. Bei der Wichtigkeit dieser Frage seien zwei Beobachtungen unter den sieben erwähnten Patienten der Gerhardtschen Klinik angeführt, bei welchen Verletzungen in unmittelbarem Zusammenhange mit der Entstehung der Leukämie standen.

Ein 35jähriger Arbeiter von großer, kräftiger Statur, war bis vor einem Jahre stets gesund gewesen; zu dieser Zeit fiel er von einer Leiter mit der linken Seite auf einen spitzen Ast. Es entstand nach einigen Tagen an dieser Stelle ein walnußgroßer, harter Knoten, über welchem die Haut blau gefärbt war. Der Knoten schwand allmählich, und es entwickelte sich nach und nach eine beträchtliche Anschwellung des Leibes. Auch die Beine schwollen an. Der Patient magerte seitdem stark ab, litt an Atemnot und Herzklopfen. Bei seiner Aufnahme in die Klinik wies er eine Leukämie mit starker Milzschwellung auf.

Eine 57jährige Witwe stieß, in vollem Wohlsein befindlich, im finstern Keller mit dem Kopfe gegen eine Eisenstange, wobei sie heftig erschrak. Von dieser Zeit an fühlte sie sich matt, konnte zunächst noch ihrer Beschäftigung nachgehen. Später merkte sie, daß sich in ihrer linken Seite eine Anschwellung vorfand. Auch bei dieser Patientin bestand eine vorwiegend lienale Leukämie.

Die Verschlimmerung einer schon bestehenden Leukämie durch ein Trauma mit rasch zum Tode führenden Verlaufe beschreibt Greiwe.

Das eigentliche Agens der Krankheit ist noch völlig unbekannt, und in Anbetracht der verschiedenartigen ätiologischen Verhältnisse ist es wohl möglich, daß verschiedenartige Noxen die Krankheit bedingen können. Besonders die in letzter Zeit sich mehrenden Berichte über akutes Auftreten und schnellen Verlauf der Leukämie haben an eine infektiöse Ursache dieser Krankheit denken lassen (Ebstein).

Es ist hier eine Beobachtung von Obrastzow anzuführen, welcher einen 17jährigen Schüler an Leukämie behandelte, die in vier Wochen letal endete. Ein Feldscheer, der den Knaben zu pflegen hatte, erkrankte kurze Zeit darauf ebenfalls an Leukämie und starb in drei Wochen.

Lediglich historisches Interesse haben heutzutage die vor ca. 20 Jahren publizierten Befunde über Mikroorganismen als Krankheitserreger der Leukämie. So be-

schrieb Klebs im Jahre 1880 zuerst Gebilde im Blute Leukämischer, welche er als Monadinen auffaßte. Mac Gillavry konstatierte später Mikrokokken in den Leukocyten bei Leukämie. Osterwald fand im Blute größere, anscheinend parasitäre Elemente, welche in ihrem Aussehen an amöboide Körperchen erinnerten. Bonardi stellte Kokken im Plasma bei Leukämie fest, und Hinterberger Staphylokokken in Halsdrüsen und Leber eines Leukämischen, ohne jedoch denselben eine ätiologische Bedeutung beizumessen. Auch Roux sowie Camillo Verdelli züchteten Kokken aus dem Blute Leukämischer. Kelsch und Veillard sowie Fermi und Pawlowsky fanden stäbchenförmige Mikroorganismen. Alle diese Befunde aber haben keinerlei ätiologische Bedeutung, da es keinem einzigen der erwähnten Autoren gelungen ist, mit dem von ihm gefundenen Parasiten in einwandsfreier Weise leukämische Erkrankungen zu erzeugen. Vielmehr gewinnt man bei der Durchsicht der einschlägigen Literatur die Überzeugung, daß nicht alle Fälle von Leukämie, bei welchen Bakterien im Blute gefunden wurden, wirklich leukämische Erkrankungen waren, daß vielmehr septische Zustände durch die Verringerung der Zahl der Erythrocyten und gleichzeitig bestehende Leukocytose eine leukämische Beschaffenheit des Blutes vorgetäuscht haben, und das gleiche gilt von Beobachtungen leukämischer Blutmischung bei Tieren nach Infektion mit verschiedenen Bakterien. Sodann muß hervorgehoben werden, daß eine große Anzahl von Autoren mit allen möglichen Kulturverfahren keinerlei Bakterien aus dem Blute zu züchten imstande war, z. B. Salander und Hoffsten, ferner Ebstein, H. Müller, Eikenbusch und Laubenburg, Litten, Triconi, welch letztere außer dem Blute auch Milzpulpa, Knochen und Saft aus Lymphdrüsen zur Aussaat benutzten.

Trotz aller dieser Erfahrungen kommt Jousset in letzter Zeit wieder auf eine bakterielle Ätiologie zurück und veröffentlicht Befunde von plumpen Bakterien, welche er bei vier Leukämiekranken gleichartig gefunden hat, und mit deren Injektion er bei Meerschweinchen entzündliche Zustände mit großer Milzschwellung hervorgerufen hat — wiederum die erwähnte Sepsis durch irgend ein akzidentell gezüchtetes Bakterium.

Wenn somit heute kein Zweifel mehr darüber bestehen kann, daß es ein spezifisches Bakterium als Erreger der Leukämie nicht gibt, so ist damit noch nicht das letzte Wort über das Verhältnis zwischen Bakterien und Leukämie gesprochen, vielmehr liegt es meines Erachtens durchaus im Bereiche der Möglichkeit, daß mit dem Fortschreiten der chemischen Forschungen über die Toxine der Bakterien auch die Entstehung der leukämischen Zellwucherung auf Reizwirkung solcher Gifte zurückgeführt werden wird, welche von Bakterien produziert werden, denn wie schon bemerkt wurde, machen besonders die akuten Leukämien oft einen durchaus ähnlichen Eindruck, wie schwere septisch-pyämische Infektionen.

Auch Versuche, die Leukämie durch Überimpfung von Blut und Organteilen auf Tiere zu übertragen, sind bisher völlig negativ ausgefallen, wie zuerst von Mosler mitgeteilt wurde, welcher Hunden leukämisches Blut injizierte, während Bollinger Hunden Saft von frischen leukämischen Milzknoten einspritzte, ohne Leukämie hervorzurufen. Ähnliche negative Resultate hatten Eikenbusch und Nette, welch letzterer neuerdings leukämisches Blut subkutan,

intraperitoneal, in die Ohrvenen und Blutbahn von Tieren einführte, ferner Stückchen von leukämischer Milz bei einem Affen und zwei Schweinen intraperitoneal einnähte, ohne jedoch irgendwelche positiven Erfolge zu erzielen.

Eine eigenartige Stellung unter diesen ätiologischen Forschungen nehmen die umfangreichen Untersuchungen von Löwit ein, welche derselbe im Jahre 1900 zusammenfassend in einem größeren Werke publiziert hat.

Löwit hat, um in kurzen Worten seine Resultate zusammenzufassen, durch kombinierte Färbemethoden Gebilde in den Leukocyten bei Leukämie dargestellt, welche sich in anderen Leukoeyten nicht finden, und welche er daher als spezifisch für Leukämie hält.

Er erklärt diese Gebilde für niederste Lebewesen aus der Klasse der Amöben und unterscheidet eine „Haemamoeba leukaemiae magna“ als Erreger der Myelämie und eine „Haemamoeba leukaemiae parva“ als Parasiten der Lymphämie. Zahlreiehe Abbildungen erläutern diese seine Klassifikation.

Diese Parasiten lassen sich aus leukämischen Organen, selbst nach längerem Liegen und Gefrieren auf Tiere übertragen, indes gelang es Löwit ebensowenig, wie den früher erwähnten Forsehern, hiermit bei Tieren eine Leukämie zu erzeugen, vielmehr erklärt Löwit die Infektion als gelungen, wenn beim infizierten Tiere dieselben Gebilde in den Leukoeyten auftreten, wie bei den Leukämischen.

Die weitgehenden Konsequenzen, welehe Löwit für die ganze Lehre der Leukämie aus seinen Untersuchungen zieht, können hier nieht behandelt werden.

Ebensowenig kann es Zweek dieses Buches sein, in eine Kritik der Details dieser Untersuehungen einzutreten. Es sei daher nur bemerkt, daß diese Befunde, deren Riehtigkeit Löwit auf dem innern Kongreß 1900 gegenüber lebhaften Angriffen von seiten Türks energiseh verteidigte, bisher von keiner Seite bestätigt worden sind, vielmehr besonders von Türk und neuerdings von Reekzeh, Bloeh u. a. durch spezielle Färbungsuntersuchungen zurückgewiesen sind.

Die starken Bedenken, welehe ieh persönlieh aus dem Studium des Färbeverfahrens von Löwit sowie seiner sonstigen Untersuchungsmethoden gegenüber dieser neuen Lehre gewonnen habe, lassen es mir geraten erseheinen, die sehon an und für sich stark komplizierte Lehre von der Leukämie nieht noeh dureh Einflechtung dieser sehr unsicheren Anschauungen weiter zu verwiekeln.

Symptome.

Die Leukämie ist in ihren Krankheitserscheinungen, die überaus vielseitig sind, ebenso wie ihrem ganzen Wesen nach eine einheitliche Krankheit, wie auch weiterhin bei Darlegung des Blutbefundes ausgeführt werden wird. Nach der Art ihres Verlaufes lassen sich zwei Formen unterscheiden, eine akute und eine chronische Leukämie, von denen die akute Form die bösartige, in wenig Tagen bis zu einigen Wochen zum Tode führende Form darstellt, während die chronische Leukämie häufig jahrelang bestehen kann und mit wechselndem Verlaufe allmählich zum Tode führt. Ganz streng lassen sich diese Formen indes nicht immer scheiden, da z. B. eine akut einsetzende Form sich schließlich doch über einige Monate erstrecken kann, und da

andererseits im Verlaufe einer chronischen Leukämie akute Verschlimmerungen des Allgemeinbefindens und des Blutbefundes auftreten können.

Die akute Leukämie.

Allem Anscheine nach ist die akute Form die seltenere, indes muß hier ganz besonders das berücksichtigt werden, was oben über die Schwierigkeiten der Erkennung des Leidens gesagt wurde, denn ganz unzweifelhaft werden derartige Krankheitsfälle häufig nicht in ihrem eigentlichen Wesen erkannt.

Zuerst wurde von Friedreich im Jahre 1857 auf das Vorkommen akut verlaufender Leukämie hingewiesen. Später wurden von Ebstein derartige Beobachtungen publiziert, und bald darauf konnte A. Fränkel über ein verhältnismäßig großes Krankenmaterial von derartigen Fällen aus dem Berliner Krankenhause am Urban berichten. Durch diese Arbeiten wurde die Aufmerksamkeit auf die akuten Formen von Leukämie in höherem Maße gelenkt, und es sind in den letzten Jahren so zahlreiche einzelne kasuistische Mitteilungen erschienen, daß es keinem Zweifel unterliegen kann, daß diese Fälle in früherer Zeit wohl sehr häufig der Diagnose entgangen sind.

Man bezeichnet als „akute“ Leukämien, wie A. Fränkel vorschlägt, die Fälle weniger nach der Zeit ihres Verlaufes, sondern nach dem plötzlichen Einsetzen der Symptome, nach den Eigentümlichkeiten des Verlaufes und der Schwere der Symptome, und man rechnet daher auch solche Fälle in diese Kategorie, die eine Dauer von 3 bis 4 Monaten haben.

Ich kann diesem Vorschlage nur zustimmen, denn es ist weder vom allgemein klinischen noch vom speziell hämatologischen Standpunkte gerechtfertigt, noch eine Zwischenform als „subakute“ Leukämie aufzustellen, die nur eine unnötige Kompliziertheit der Auffassung schaffen würde.

Die akute Leukämie befällt nicht selten ohne irgend eine nachweisbare vorangegangene Schädigung Individuen in voller Gesundheit, manchmal mit schleichenden Krankheitserscheinungen, wie allgemeiner Abgeschlagenheit, Unwohlsein, Gliederschmerzen usw., öfter aber mit stürmischen Symptomen, die sich von Anfang an in einer schweren Prostration, verbunden mit Frösten und Fieber äußern. Besonders von A. Fränkel, Hinterberger und Askanazy wurde hervorgehoben, daß diese akuten Leukämien sich namentlich durch eine **hämorrhagische Diathese** auszeichnen, die an den verschiedensten Stellen in die Erscheinung treten kann, und diese Angabe ist später von den verschiedensten Seiten bestätigt worden.

Diese Blutungen erscheinen besonders häufig auf der Schleimhaut des Zahnfleisches und führen hier meist zu nekrotischem Zerfall des Gewebes mit Lockerwerden und Ausfall der Zähne, so daß das Bild der skorbutischen Mundfäule entsteht, und dieses Symptom scheint nach allen Beobachtungen eines der frühesten und daher wichtigsten zu sein.

Vor einigen Jahren waren auf meiner Krankenabteilung gleichzeitig zwei derartige Patientinnen anwesend, von denen die eine ein 24jähriges, vorher blühend gesundes Dienstmädchen war, die mit skorbutischen Erscheinungen erkrankte und in Frist von 13 Tagen unter dem Bilde schwerster, von Tag zu Tag sich verschlimmernder Kachexie mit leukämischem Blutbefunde zugrunde ging.

Die zweite Patientin war ein 42jähriges Fräulein, in guten Verhältnissen lebend, sonst stets gesund. Sie bemerkte im Juli 1900 Blutungen am Zahnfleisch und Lockerwerden der Zähne, so daß sie zum Zahnarzt ging, der ihr in einer Sitzung 14 Zähne zog. Die Blutungen und Mundfäule nahmen nun erst recht zu, und die Kranke kam kurze Zeit darauf mit schwerer Stomatitis und Kiefernekrose ins Krankenhaus, wo ich aus der schweren Prostration, Blutungen im Augenhintergrunde und Milzvergrößerung die Diagnose auf akute Leukämie stellte, die durch den Blutbefund bestätigt wurde. Die Kranke starb nach 14 Tagen.

Auf das Verhalten des Blutes in diesen Fällen werden wir weiterhin zurückkommen.

Kübler beobachtete bei einem vorher gesunden Soldaten das Einsetzen der Erkrankung mit schmierig gelben Belägen am Gaumen und Tonsillen, die zu übelriechenden Massen zerfielen, während gleichzeitig Hämorrhagien an verschiedenen Stellen und multiple Drüsenschwellungen auftraten. Dieser Fall, dessen Blut ich selbst mit beobachtet habe, endete in 10 Tagen tödlich.

Es geht aus diesen Beobachtungen hervor, daß das Auftreten hämorrhagischer Diathesen, das wir im Verlaufe von chronischen Krankheiten, zumal bei älteren Personen, oft beobachten, stets den Verdacht auf eine derartige schwere Bluterkrankung lenken muß, wenn es bei Individuen beobachtet wird, bei denen keine offensichtlichen sonstigen Erkrankungen die Hämorrhagien veranlaßt haben können, und besonders dürfen hiernach skorbutische Erscheinungen in unseren Gegenden nur mit besonderer Berücksichtigung des Blutbefundes gedeutet werden.

Die hämorrhagische Diathese äußert sich ferner schon frühzeitig in Augenhintergrundsblutungen, ferner in Blutungen der äußeren Haut, sowie der Schleimhäute des Magens, Darmes, der Blase und äußeren Geschlechtsteile. Vielfach sind diese Blutungen von nekrotischem Gewebszerfall mit Ulzerationen gefolgt, welche sich außer den erwähnten Ulzerationen der Mundschleimhaut besonders in der Darmschleimhaut finden, wo z. B. in Fall II unserer Beobachtung neben follikulären Schwellungen und Blutungen runde, mit einem

Schorf bedeckte und mit hämorrhagischem Wall umgebene Ulzera vorhanden waren.

Gilbert und Weil gehen so weit, nach diesen Initialerscheinungen verschiedene Gruppen der akuten Leukämie zu konstruieren, und zwar: 1. eine bukkopharyngeale Form, welche wiederum in zwei Untergruppen, eine anginöse und eine pseudoskorbutische zerfällt; 2. in eine hämorrhagische Form mit Epistaxis, Purpura usw. und ausgeprägter Anämie; 3. in eine typische Form mit den gewöhnlichen Erscheinungen von Milz- und Drüsenschwellung, wie bei den chronischen Leukämien.

Die schnell fortschreitende Kachexie bildet ein weiteres Merkmal der akuten Leukämie. Meist besteht dabei Fieber, das einen intermittierenden Charakter zeigen kann, wie das Eiterfieber, und es ist bei dem Bestehen starker ulceröser Stomatitis nicht sicher zu sagen, ob das Fieber nicht unabhängig von der Grundkrankheit, wesentlich durch die schweren nekrotisierenden und ulzerierenden Prozesse bedingt ist.

Es liegt gerade bei diesen Formen sehr nahe, an das zu erinnern, was W. Hunter neuerdings über die Rolle stomatitischer Infektionen bei der Entstehung perniciöser Anämien mitgeteilt hat (vgl. S. 319). Wenn man die Möglichkeit unbedingt zugeben muß, daß bei chronischer Stomatitis während längerer Zeit in den Magendarmkanal abgesonderte infektiöse Stoffe einen deletären Einfluß auf die roten Blutzellen ausüben können, so ergibt sich die Frage, ob nicht unter Umständen durch das Verschlucken massenhaften infektiösen Materials die schwere Reizung der blutbildenden Organe mit der exzessiven Proliferation der farblosen Zellen sekundär hervorgerufen sein kann. Ähnelt doch, wie mehrfach hervorgehoben, tatsächlich das Krankheitsbild der akuten Leukämie ungemein demjenigen bei schwerer septikopyämischer Infektion.

Drüsenschwellungen und Milzvergrößerung verhalten sich bei der akuten Form ähnlich wie bei der chronischen, d. h. sie sind in sehr verschiedenem Maße ausgesprochen vorhanden. Die äußeren fühlbaren Drüsen sind meist regionär, besonders am Halse weich geschwollen palpabel, manchmal können diese Schwellungen so gut wie ganz fehlen, doch trifft man bei der Sektion wohl stets diese oder jene Drüsengruppen geschwollen. Die Milz ist stets vergrößert, jedoch selten in so hohem Grade, wie bei der chronischen Leukämie.

Auf den Blutbefund kommen wir weiterhin zurück.

Die übrigen Symptome sind ungefähr dieselben wie bei der chronischen Form.

Die chronische Leukämie.

Diese in früheren Jahren fast ausschließlich beschriebene Form wurde nach den augenfälligsten anatomischen Veränderungen in drei resp. vier Gruppen eingeteilt, und zwar 1. als lienale, 2. als lymphatische, 3. als medulläre und 4. als gemischte Form unter-

schieden, je nachdem Milz, Lymphdrüsen, Knochenmark oder alle drei Systeme gemeinsam erkrankt erschienen.

Nach dem heutigen Stande unserer Kenntnisse von den Veränderungen der blutbildenden Organe bei der Leukämie sind diese Unterscheidungen in besondere Formen hinfällig geworden, wir können heute die Leukämie einheitlicher und damit um vieles einfacher auffassen, denn wie wir sehen werden, steht die Erkrankung des Knochenmarkes im Mittelpunkte aller dieser Formen, die jeweilige Zellproliferation des Markes ist das Ausschlaggebende in den morphologischen Erscheinungen der vermehrten Leukocyten des Blutes, und es ist nicht angängig, aus der stärkeren Beteiligung der Milz oder des lymphatischen Apparates eine besondere Form der Leukämie zu konstruieren.

Man wird daher für klinische Zwecke zur kurzen Charakterisierung einer solchen Krankheit zweckmäßig von „Leukämie mit starker Beteiligung der Milz“ oder „der Lymphdrüsen“ sprechen, je nachdem diese Organe besonders vergrößert erscheinen, im übrigen aber sind Milzschwellungen die konstantesten Symptome jeder Leukämie, und auch Drüsen- resp. Follikel-Schwellungen dürften ebenfalls wohl selten gänzlich vermißt werden.

Die chronische Leukämie entwickelt sich meist schleichend und äußert sich in zunehmender Abmagerung des Fettpolsters und weiterhin der Muskulatur, verbunden mit zunehmender geistiger und körperlicher Schlaffheit, leichter Ermüdung und Kraftlosigkeit. Eine besondere Blässe der Haut ist dabei in vielen, selbst vorgeschrittenen Fällen nicht vorhanden, weil der einzelne Blutstropfen trotz der Vermehrung der farblosen Zellen sehr lange eine gute Rotfärbung behalten kann.

In anderen Fällen dagegen, wie z. B. nach den erwähnten Verletzungen können die Krankheitserscheinungen sich ziemlich schnell ausbilden, ohne daß damit der rapide Verlauf der akuten Formen eingeleitet würde, vielmehr kann trotz dieser schnellen Entwicklung die Krankheit sich über Jahre ausdehnen.

Von den Allgemeinerscheinungen ist auch bei der chronischen Leukämie **die Neigung zu Blutungen** besonders auffällig, und Mosler konnte in 64 von 81 Fällen eigener und fremder Beobachtung das Auftreten von Hämorrhagien feststellen, die teils frei nach außen, teils in die inneren Höhlen hinein stattfanden. 35mal wurden beobachtet Blutungen aus der Nase, 13mal aus dem Darmkanal, 11mal in das Hautgewebe, 8mal aus dem Zahnfleische, 6mal aus Hämorrhoiden, 5mal in das Peri- und Endocard, ferner aus dem Magen und den Lungen, aus dem Uterus, den Harnwegen, endlich in das Gehirn, die Konjunktiven, die Milz, Nieren und Peritoneum.

Es zeigt sich also hier, wie bei den akuten Leukämien, daß das Auftreten hämorrhagischer Diathesen unter allen Umständen eine Untersuchung des Blutes selbst erforderlich macht; denn es braucht nicht näher erörtert zu werden, wie folgenschwer es ist, wenn als Grund für das Auftreten von solchen Blutungen eine Leukämie nachgewiesen wird, und es ist auf der andern Seite die Blutuntersuchung gerade für diese Zwecke so ungemein einfach, daß man in derartigen Fällen niemals darauf verzichten sollte (s. weiterhin das bezüglich der Diagnose Gesagte).

Nach Benda ist ein Teil dieser Blutungen auf lymphomatöse Durchwucherung der Blutgefäße zurückzuführen, die teils zu Thrombosierung, teils zu Ruptur der Gefäße führen kann.

Von sonstigen Allgemeinerscheinungen ist **das Fieber** zu erwähnen, welches auch bei chronischen Leukämien häufig periodenweise auftritt und zum Teil auf komplizierende Erkrankungen verschiedener Organe zurückgeführt werden kann, zum Teil aber in seiner Entstehung dunkel ist.

Das Auftreten von **Albuminurie** gehört ebenfalls hierher. Nicht selten treten Eiweißausscheidungen im Urin auf, ohne daß sonstige Erscheinungen einer Nephritis vorhanden wären, und zwar treten diese Albuminurien besonders zu Zeiten fieberhafter Temperatursteigerungen auf, sie können aber auch bei ganz fieberlosem Verlaufe dauernd vorhanden sein.

Nach vielfachen eigenen Beobachtungen scheinen diese Albuminurien mit dem Eintreten stärkerer allgemeiner Kachexie einzusetzen, sie schwinden sehr selten wieder für längere Zeit und sind daher stets als eine prognostisch ungünstige Komplikation anzusehen.

Ebenso verhält es sich mit den **Ödemen**, die hier wie bei anderen Krankheiten als Zeichen progredienter Kachexie aufzufassen sind.

Von lokalen Symptomen pflegt die **Milzschwellung** sich zuerst durch Druck auf den Magen und die Gedärme bemerkbar zu machen; die Kranken fühlen selbst den derben Tumor in ihrem Abdomen und machen häufig selbst den Arzt darauf aufmerksam.

Die Milztumoren können kolossale Dimensionen annehmen und sich über die ganzen Därme bis zur Spina ilei dextra hinüberlagern und können dann manchmal ovariale und sonstige Tumoren vortäuschen. C. Gerhardt pflegte in seiner Vorlesung einen Fall seiner Beobachtung zu erwähnen, bei dem sich ein vermeintliches perityphlitisches Exsudat als Spitze eines leukämischen Milztumors entpuppte.

Außer dem Drucke auf die Unterleibsorgane werden auch schmerzhafte Erektionen des Penis auf venöse Stauungen in den Corporis cavernosis durch Druck auf V. cava inferior zurückgeführt. In vielen Fällen

entstehen durch perisplenitische Verwachsungen der peritonealen Blätter sehr belästigende Schmerzen.

Die Milz fühlt sich meist auffällig derb an.

Lymphdrüsenschwellungen sind in den meisten Fällen in verschiedenen Regionen nachweisbar, ebenso Schwellungen der verschiedenen follikulären Apparate. In manchen Fällen stehen diese Schwellungen durch ihren Umfang und Verbreitung im Vordergrunde des klinischen Bildes. Die Konsistenz der Drüsen ist verschieden, sie bleiben stets intrakapsulär und bilden wohl manchmal große Konglomerate verschieden großer Knoten, greifen jedoch nie auf das umgebende Gewebe über. Sie haben weder eine Tendenz zur Vereiterung noch zur Verkäsung.

Metastatische leukämische Knoten und Infiltrationen können in den verschiedensten Organen auftreten und zu so mannigfachen Störungen in der Funktion der Organe führen, daß hier nicht auf die Einzelheiten aller dieser klinischen Erscheinungen eingegangen werden kann, zumal sich dieselben meist unschwer von Druck- und Reizwirkungen der leukämischen Neubildungen ableiten lassen.

Am **Nervensystem** sind bei Leukämischen seit lange Blutungen in die Substanz des Gehirns als nicht seltene Erscheinungen beobachtet worden, die in verschiedenen Provinzen entstehen und die gewöhnlichen Symptome der Hirnblutungen, Hemiplegie, Sprachstörungen usw. hervorrufen können.

Kast beobachtete bei einem Leukämischen Bulbärsymptome, die auf nachgewiesenen anatomischen Veränderungen der Kerne in der Medulla oblongata beruhten. Eisenlohr und Müller fanden ebenfalls bulbäre Symptome, die aber auf peripherischer Erkrankung des Facialis und Hypoglossus beruhten, in deren Stämmen Blutextravasate mit degenerativen Veränderungen nachweisbar waren.

Eichhorst beschreibt einen Fall, bei dem peridurale leukämische Infiltrationen im Wirbelkanal mit Druckerscheinungen auf das Rückenmark bestanden. Im Rückenmark selbst fand Nonne Degenerationsherde und Sklerosierungen in den Gollschen und Burdachschen Strängen. Bloch und Hirschfeld fanden leukämische Infiltrationen im Rückenmark, wahrscheinlich im Zusammenhange mit Gefäßerkrankungen.

Im Auge finden sich häufig schon frühzeitig Veränderungen an der Retina, bestehend in Blutungen, ferner in gelbweißen Flecken, die teils flächenhaft, teils längs der Gefäße in streifiger Form auftreten.

Von seiten des **Gehörorgans** tritt nach Schwabach sehr häufig, d. h. ca. bei einem Drittel der Fälle, eine rasch zunehmende Schwerhörigkeit auf, zu der sich weiterhin Schwindelanfälle gesellen, wor-

auf sich schließlich das volle Bild des Menière'schen Symptomenkomplexes entwickeln kann.

Diese Erscheinungen beruhen auf Blutungen und Leukocytenanhäufungen in den Markräumen des Felsenbeins und in anderen Teilen des Gehörorgans. Nach Schwabach treten diese leukämischen Veränderungen auch bei solchen Menschen ein, welche völlig intakte Gehörorgane besitzen.

Am **Respirationsapparate** fällt bei vielen Leukämischen eine Kurzatmigkeit auf, die besonders bei allen körperlichen Anstrengungen auftritt. Außer den erwähnten Blutungen aus der Schleimhaut der Respirationswege sind katarrhalische Erscheinungen als häufige Symptome zu erwähnen.

Drüsentumoren können die großen Luftwege komprimieren, leukämische Metastasen können ebenfalls vom Nasenrachenraum und dem Kehlkopfe aus durch ihre Ausbreitung Nervenlähmungen und Dyspnoë hervorrufen.

Leukämische Pleuritiden sind relativ häufig und zeichnen sich durch den Blutgehalt der Exsudate aus. Eine gute, alte Regel besagt, daß hämorrhagische Pleuraexsudate, wenn sie geringen Blutgehalt zeigen, auf Tuberkulose hindeuten, und wenn sie stärker bluthaltig sind, entweder durch eine Geschwulstwucherung der Pleura oder durch allgemeine hämorrhagische Diathese hervorgerufen werden, wobei die Leukämie in erster Linie in Betracht kommt. Es ergibt sich daher die Notwendigkeit, bei Befunden stärkerer hämorrhagischer Pleuraergüsse stets eine Untersuchung des Blutes vorzunehmen.

Am **Digestionsapparate** sind außer den Stomatitiden und Blutungen Appetitlosigkeit und dyspeptische Beschwerden gewöhnliche Erscheinungen bei Leukämie, doch habe ich andererseits verschiedene chronische Fälle gesehen, deren Nahrungsaufnahme und Verdauung eine durchaus normale war, und auch die gleich zu erwähnenden Beobachtungen über den Stoffwechsel dieser Kranken stimmen hiermit überein.

Die Leber ist häufig Sitz leukämischer Metastasen, die zu Vergrößerungen des Organs und Stauungen im Gebiete des Pfortader-, wie auch des Gallengangssystems führen können, so daß unter Umständen Ascites und Icterus auftreten.

Am **Herzen,** und zwar sowohl am Myocard, wie Endo- und Pericard können leukämische Metastasen vorkommen, wie z. B. die sehr schöne Abbildung von Seelig zeigt, ebenso treten hier Blutungen auf, doch sind naturgemäß die klinischen Erscheinungen dieser anatomischen Veränderungen sehr unsicher.

An der **äußeren Haut** kommen außer Blutungen im Verlaufe der chronischen Leukämie nicht selten Veränderungen vor, welche sich nach

Pinkus in manchen Fällen lediglich in einem heftigen Juckreiz der auffällig trockenen Haut äußern, wozu sich eine Urticaria papulosa und vesiculosa gesellen kann. Hartnäckige und weit verbreitete Akne habe ich in einem Falle beobachtet. Lymphombildungen der Haut kommen als kleinere und größere Knoten an allen möglichen Stellen z. B. auch im Gesichte vor und können zu einer hochgradigen Entstellung des Äußeren dieser Kranken führen (Pinkus, Nékam). Nach diesen Autoren wachsen die Hauttumoren langsam und zeigen wenig Neigung zum Zerfall.

Eine besondere Form der leukämischen Hauterkrankung ist seit Kaposi als Lymphodermia perniciosa bekannt. Sie äußert sich in Rötung und stark juckender Schwellung der Haut und bildet nach Pinkus ein Vorläuferstadium der „lymphatischen" Leukämie.

Über den **Stoffwechsel** bei Leukämie liegen ältere Untersuchungen von Pettenkofer und Voit vor, welche bei Bestimmung der O-Aufnahme und CO_2-Abgabe keine nennenswerte Veränderung gegenüber dem Verhalten gesunder Menschen fanden, so daß sich hieraus ergab, daß trotz enormer Zunahme der Leukocyten im Blute die Leukämischen ebensoviel Sauerstoff zu binden vermochten wie Gesunde.

Der Stickstoffumsatz der Leukämischen zeigt ein wechselndes Verhalten, je nachdem die Krankheit z. B. in den akuten Fällen und auch periodenweise während des chronischen Verlaufes mit starker allgemeiner Konsumption einhergeht, oder Zeiten des Stillstandes und der Besserung eintreten.

Nach Magnus-Levy treten bei den akuten Formen zum Teil hohe Urinmengen mit starker N-Ausscheidung auf, so daß N-Verluste bis zu 21 g pro die beobachtet wurden. Bei chronischer Leukämie kann die N-Einfuhr und -Ausfuhr zeitweise gleich sein, dagegen treten manchmal gegen Ende des Lebens starke N-Verluste auf.

Ähnliche Beobachtungen teilt auch v. Noorden mit.

v. Stejskal und Erben fanden, daß bei lymphatischer Leukämie ein bedeutender Eiweißansatz zu erzielen ist, daß dagegen bei lienalen Formen eher eine Abschmelzung eintritt, indes können diese Angaben keineswegs Anspruch auf allgemeine Gültigkeit erheben, da gerade die mit rapidem N-Verluste einhergehenden akuten Leukämien zumeist den „lymphatischen" oder richtiger „lymphoiden" Typus zeigen.

Man wird deshalb schließen dürfen, daß bei allen Formen von Leukämie protoplasmazerstörende Stoffe vorhanden sind, welche bei chronischen Leukämien häufig durch längere Perioden nicht in Wirksamkeit treten, zu andern Zeiten jedoch sich in gesteigertem Stoffzerfall dokumentieren und bei den akuten Formen die intensivste, oft durch keine Remission unterbrochene Wirksamkeit entfalten.

Befunde von Xanthin und Hypoxanthin im Urin Leukämischer, welche in demselben Sinne auf Störungen des Stoffwechsels deuten, sind schon von Mosler, Scherer, Salkowski, Nencki und Sieber u. a. nach v. Noorden gefunden worden. Magnus-Levy fand ebenfalls die Ausscheidung der Alloxurkörper bei akuten Leukämien gesteigert und bezieht diese Werte, ebenso wie die erhöhten $\bar{U}$-Werte sowohl auf eine vermehrte vitale Energie der in erhöhtem Maße funktionierenden Zellen, als auch auf ein vermehrtes Absterben der Zellen.

Die Harnsäureausscheidung hat die besondere Aufmerksamkeit der Autoren schon seit längerer Zeit erregt, nachdem zuerst von Virchow das Vorkommen abnorm großer $\bar{U}$-Mengen bei Leukämie nachgewiesen war. Die ältere Literatur hierüber findet sich bei v. Noorden, neuere Untersuchungen sind besonders von Ebstein, Mathes, Stüve, Taylor und Magnus-Levy mitgeteilt worden.

Dieser letztere untersuchte eine große Zahl der von A. Fraenkel beschriebenen akuten Leukämien und fand gerade bei diesen Fällen zum Teil enorme Werte, in einem Falle 12 gr $\bar{U}$ in 40 Stunden. Ebstein und Stricker fanden Werte von 5 gr pro die.

Magnus-Levy betont jedoch ausdrücklich, daß die hohen $\bar{U}$-Werte keine Charakteristika für akute Leukämie seien, bei Pseudoleukämie fand er meist kleine $\bar{U}$-Werte.

Ferner fand dieser Autor ebenso wie Kolisch und Stejskal, Ebstein, Fleischer, Penzold, Taylor bei akuter Leukämie enorme Phosphorsäureausscheidung, die wahrscheinlich ebenso wie die Harnsäure aus Nukleïnsubstanz stammt.

Ameisensäure und Essigsäure wies Salkowski nach.

Ein interessanter Befund bei „Lymphocyten"-Leukämie ist von Askanazy mitgeteilt worden, welcher im Urin eine Albumose, den sog. Bence-Jonesschen Körper fand. Da sich dieser Körper bei sonstigen Untersuchungen dann gefunden hat, wenn Geschwulstbildungen des Knochenmarkes vorlagen, so wird es für die Folge von Interesse sein, zu sehen, ob das Auftreten dieses Stoffes bei stärkerer Proliferation der einkernigen ungranulierten Formen des Markes gegenüber der gemischtzelligen Proliferation ein häufiges ist.

Der Blutbefund.

Das Blut als Ganzes. Die Farbe desselben erscheint bei vorgeschrittenen Fällen von Leukämie auffällig blaß, manchmal lehmfarben, ähnelt in anderen Fällen einem Schokoladengemisch mit Rahm und hat in den stärksten Fällen fast milchartiges Aussehen.

Beim Gerinnen im Glase setzt sich am Boden eine mehr oder weniger hohe Schicht von roten Blutkörperchen ab, über diesen eine so

beträchtliche, grauweiße, aus Leukocyten und Fibrin bestehende Schicht, daß die Diagnose häufig schon makroskopisch zu stellen ist, und zu oberst das zumeist sehr helle Serum. In der Leiche scheiden sich beim Gerinnen des Blutes ebenfalls die roten Coagula der Erythrocyten und die eiterähnlichen Gerinnsel von Fibrin und Leukocyten besonders in der Vena pulmonalis und anderen größeren Venen voneinander ab, so daß man beim Öffnen eines mit derartigen Gerinnseln gefüllten Gefäßes zunächst den Eindruck eines Abszesses haben kann.

Die Gerinnung des Blutes erfolgt bei Leukämie beträchtlich langsamer als in der Norm, und gerade aus diesem Grunde tritt die Scheidung der Leukocyten von den Erythrocyten hierbei in der erwähnten charakteristischen Weise ein. In sehr vorgeschrittenen Fällen kann die Gerinnbarkeit des Blutes fast aufgehoben sein, und man findet alsdann wenig konsistente Koagulationen, welche an Himbeergelee erinnern.

Das Blut hat beim Befühlen eine eigentümlich klebrige Beschaffenheit infolge der Vermehrung der Leukocyten.

Das spez. Gewicht ist in ausgesprochenen Fällen herabgesetzt und kann sehr niedrige Werte, bis 1036 zeigen.

Der Wassergehalt des Blutes ist vermehrt und schwankt nach Mosler zwischen 815,8 und 881,0‰.

Im Blutserum fand Taylor bei mehreren Fällen normalen Eiweißgehalt. Bei eigenen Untersuchungen fand ich spez. Gewichte von 1020 bis 1023.

Rote Blutkörperchen. Die Zahl derselben ist in geringerem oder stärkerem Grade, falls keine zur Bluteindickung führenden Komplikationen vorliegen, stets herabgesetzt — derartig, daß mit der Zunahme der Zahl der Leukocyten eine Abnahme der roten eintritt und umgekehrt, doch gibt es auch Ausnahmen hiervon, und in manchen Fällen schnell fortschreitender Leukocytenvermehrung können die Zahlen der roten Blutkörperchen sich lange Zeit hindurch auf leicht herabgesetzten Werten halten.

Der Hb-Gehalt ist entsprechend der Zahl der roten Blutkörperchen vermindert, doch müssen die bezüglichen Angaben in der Literatur mit Vorsicht aufgenommen werden, da die kolorimetrischen Untersuchungen beim leukämischen Blute auf große Schwierigkeiten stoßen wegen der durch die massenhaften Leukocyten getrübten Beschaffenheit der Blutlösungen.

Wichtiger sind die morphologischen Veränderungen der roten Blutkörperchen, und zwar in erster Linie das Auftreten der kernhaltigen Formen, welche im Leichenblut zuerst von Klebs, Erb, Böttcher, v. Recklinghausen, im lebenden Blute zuerst von E. Neumann ge-

sehen wurden. Diese kernhaltigen Formen gehören durchgehends zum Typus der Normoblasten. Sie werden nach Neumann lediglich als Ausdruck der Steigerung der Markfunktion aufgefaßt.

Bemerkenswert ist, daß die Veränderungen der roten Blutkörperchen, wie Mikro- und Makrocytose, sowie besonders das Auftreten von Poikilocyten keineswegs zu den gewöhnlichen Befunden gehören und auch da, wo sie beobachtet werden, wohl nur selten zu so ausgeprägten Zuständen führen, wie man sie bei der perniciösen Anämie beobachtet, dagegen habe ich körnige Degenerationen häufig an den Erythrocyten des leukämischen Blutes gefunden.

Über ein schubweises Auftreten von Mikrocyten bei gleichzeitiger Besserung der leukämischen Erscheinungen berichtet Heuck.

Eine auffällige Kombination schwerer Veränderungen der roten Zellen mit leukämischen oder doch leukämieähnlichen Befunden an den farblosen Zellen ist von v. Leube neuerdings beschrieben und als **Leukanämie** bezeichnet worden. Es handelte sich um eine akut zum Tode führende Kombination von starker Verminderung der Erythrocyten, Mikro-Makro-Poikilocytenbildung, sowie Auftreten von Normo- und Megaloblasten, mit dem weiterhin zu beschreibenden gemischtzelligen Blutbefunde einer Leukämie. Bei der Sektion fand sich eine rote Metaplasie des Knochenmarkes, myeloide der Milzfollikel, keine Siderose der inneren Organe.

Hitschmann und Lehndorff fanden große Mengen von Normo- und Megaloblasten bei einer, vorzugsweise aus lymphatischen Zellen bestehenden leukämischen Leukocytenvermehrung, Luce ebenfalls reichlich Normo- und Megaloblasten mit Mikrocyten und Makrocyten bei starker Verminderung der Gesamtzahl der r. Bl. und Vermehrung der Leukocyten (bis 80000) bei Prävalieren großer und kleiner Lymphocyten. Ähnliche Beobachtungen rühren von Nauwerk und Moritz, von Kerschensteiner und Sacconaghi her, ich selbst habe ebenfalls einen derartigen Fall bei einem Kinde beobachtet, der unter starken Ödemen mit gleichmäßig starken Degenerationserscheinungen an den roten Zellen und atypischen Proliferationserscheinungen der weißen Zellen subakut zum Tode führte.

Auf die Deutung dieser Beobachtungen, welche zum Teil in das Gebiet der Leukämie, zum größeren Teil aber in das der pseudoleukämischen Knochenerkrankungen gehören, werden wir weiter unten zurückkommen.

Die Leukocyten des leukämischen Blutes setzen sich zusammen

1. aus den normalen Typen,
2. aus pathologischen Formen,

für diese letzteren wiederum finden sich die physiologischen Typen in

den Zellen des gesunden Knochenmarkes, denn es kommt keine Zelle im leukämischen Blute zur Beobachtung, welche sich nicht im gesunden Marke als Vorstufe der reifen Leukocyten des Blutes fände.

Wenn wir also diese Gruppe 2 der Blutleukocyten als pathologisch bezeichnen, so bedeutet dies eben nur, daß sie für das zirkulierende Blut pathologisch sind, da sie sich im gesunden Blute gar nicht und auch im leukocytotischen Blute nur ausnahmsweise und in einem geringen Prozentsatze finden.

In welchem Verhältnisse die pathologischen gegenüber den normalen Zellen des Blutes vertreten sind, hängt von unbekannten Faktoren ab, oft wechselt das Blutbild bei einem und demselben Kranken derartig, daß zeitweise die normalen polynukleären Formen prävalieren, zeitweise wieder die pathologischen in der Mehrzahl sind, es müssen also zeitweise, vielleicht infolge einer Besserung des ganzen Befindens Bedingungen eintreten, die eine vermehrte Reifung der Einkernigen begünstigen.

Die absoluten Zahlen der Leukocyten schwanken bei der Leukämie in weiten Grenzen, von einigen Zehntausend bis zu mehreren Hunderttausend. Aber abgesehen von diesen letzteren Zahlen, die bei Leukocytose nicht vorkommen, sind die absoluten Zahlen nicht ohne weiteres entscheidend für die Diagnose, vielmehr ist als das Ausschlaggebende immer die Morphologie der Zellen anzusehen.

Noch weniger beweisend für die Diagnose ist die Verhältniszahl der weißen zu den roten Zellen, die anstatt der normalen Werte von 1:500—1:600 auf 1:10, 1:3, ja auf 1:1 und darunter fallen kann.

Diese Zahl zeigt nicht die Diagnose an, denn bei schwerer Zerstörung roter und starker Vermehrung weißer Zellen, z. B. bei Hämoglobinurien, können ähnliche Verhältnisse wie bei Leukämie entstehen, dagegen zeigt eine Verhältniszahl von 1:3 oder 1:1 die Schwere der Erkrankung an, da sie die mehr oder minder starke Überwucherung der Erythrocyten durch die leukämische Proliferation ausdrückt.

Die Formen der Leukocyten des leukämischen Blutes können sein:

1. Sehr große, äußerst zarte Zellen mit homogenem Leibe und großem, schwach färbbarem, häufig auch isoliert vorkommendem Kerne.
2. Mittelgroße einkernige Zellen mit intensiv färbbarem Kerne und basophilem, homogenem Leibe.
3. Dieselben Zellen mit beginnender feiner Granulation. (Übergangsformen der Markzellen.)
4. Einkernige neutrophil, eosinophil, seltener basophil granulierte Zellen.

5. Freie Kernmassen, auch Blutschatten genannt, kenntlich an ihrer Chromatinfärbung.

Wir erkennen in all diesen Zellen und freien Kernen mit größter Deutlichkeit die normalen Entwicklungstypen des Markes wieder, wie eine Vergleichung der Zellformen auf Taf. IV mit den Zellen auf Taf. VI ergibt.

6. Hierzu kommen dann Zellen von normalem Typus, die teils aus dem Marke und teils aus dem lymphatischen Apparate stammen.

Der Blutbefund bei chronischer Leukämie ist kein konstanter, im Gegenteil findet man bei jedem neuen Falle überraschende Eigentümlichkeiten, so daß jeder Einzelfall gleichsam eine Klasse für sich bildet.

Diese Eigentümlichkeiten ändern aber an der Tatsache nichts, daß in erster Linie die Markzellen an der Vermehrung der Leukocyten beteiligt sind, vielmehr sind es nur einzelne Formen derselben, die in jedem Falle in verschiedener Weise vertreten sind, und es liegt daher nicht der geringste Grund vor, die einheitliche Auffassung des Blutbefundes durch Einteilung in Unterabteilungen zu komplizieren.

Der häufigste Befund ist, daß neben normalen mehrkernigen Leukocyten zahlreiche Myelocyten und einkernige Eosinophile, ferner kleine Lymphocyten und größere Formen der viel diskutierten einkernigen basophilen Gattung vorhanden sind, daneben dann spärliche, ganz große einkernige Formen und Erythroblasten.

Dieser häufigste Blutbefund wird — wie erwähnt — von vielen als „myelämischer“ dem „lymphatischen“ gegenübergestellt. Nach den obigen Auseinandersetzungen können wir diese Benennung nicht als zutreffend ansehen, da auch die sog. lymphatische Form myelogenen Ursprungs ist, und da außerdem in der Mehrzahl der Fälle eine unbestimmte Quote der kleinen und mittelgroßen Einkernigen auf die hyperplastischen Drüsen zurückzuführen ist.

Da also jede Leukämie myelogener Herkunft und demnach auch jedes leukämische Blut „myelämisch“ ist, so kann man die Unterscheidung der Blutbefunde nicht nach der Histogenese, sondern nur nach den allgemeinen morphologischen Erscheinungen der Zellen treffen, die in dem einen Falle eine bunte Mischung von allen möglichen Typen des Markes mit den Zellen der Lymphdrüsen zeigen, während im anderen Falle die einkernigen kleinen und großen Formen derartig prävalieren, daß das Blutbild viel einförmiger erscheint.

Ich komme daher für die erste Form zu derselben Bezeichnung, die auch Pappenheim aus ähnlichen Erwägungen heraus vorgeschlagen hat, die sich lediglich auf den Polymorphismus bezieht und unterscheide demnach nach dem Blutbefunde:

1. **die gemischtzellige Leukämie** und
2. **die lymphoide Leukämie,**

welch letztere alle die Fälle umfaßt, in denen die Einkernigen das Blutbild beherrschen, die zum Teil aus dem Marke stammen und daher als lymphocytenähnliche Zellen bezeichnet werden müssen, zum Teil aus dem lymphatischen Apparate selbst abzuleiten sind.

Der lymphoide Blutbefund kommt bei den chronischen Leukämien anscheinend seltener vor, als der gemischtzellige, indes liegt doch aus der neueren Literatur eine nicht geringe Zahl von solchen Beobachtungen vor, welche mit Sicherheit hierher zu rechnen sind, wie z. B. die Fälle von Pappenheim, Körmöczi, Walz und auch wohl von Hirchlaff, wozu ich vier weitere Fälle eigener Beobachtung hinzufügen kann.

Diese Fälle unterscheiden sich anatomisch dadurch, daß in einem Teile, und zwar in der Mehrzahl neben der Knochenmarkserkrankung eine multiple Lymphdrüsenschwellung vorhanden ist, während bei einem zweiten kleineren Teile lediglich das Mark erkrankt ist und die Drüsen nur wenig affiziert sind. Diese letzteren Fälle gerade sind es, die in neuester Zeit die Ehrlichsche Anschauung von dem prinzipiellen Unterschiede der „lymphatischen" Leukämie gegenüber der „myelogenen" erschüttert haben.

Die Blutbefunde selbst zeigen das Gemeinsame, daß die überwiegende Mehrzahl der Zellen aus einkernigen Formen besteht, so daß diese meist über 90 % der Gesamtzahl ausmachen.

Im einzelnen unterscheiden sich aber diese Befunde dadurch, daß in einem Falle vorzugsweise die kleinen Lymphocyten von der Größe eines Erythrocyten vorkommen, in einem zweiten Falle dagegen die größeren Typen der Übergangsformen mit basophilem homogenen Zellleibe und in einem dritten Falle wiederum die ganz großen, äußerst zarten Formen auftreten, welche häufig im Blute zum Teil nicht mehr als intakte Zellen zu sehen sind, sondern nur noch als große schollige Kernmassen durch Vergleichung mit intakten Exemplaren diagnostiziert werden können.

Der häufigste Befund ist der, daß diese verschiedenen homogenen einkernigen Formen gemischt im Blute vorkommen, auch treten Änderungen des Prozentverhältnisses im Laufe der Krankheit auf, wie wir weiter unten sehen werden.

Der Blutbefund bei akuter Leukämie ist in der Mehrzahl der Fälle durch eine große Einförmigkeit der Leukocyten gegenüber der Vielgestaltigkeit des Blutbildes bei der Mehrzahl der chronischen Fälle charakterisiert. Es ist das Verdienst von A. Fränkel, auf diese Blutbeschaffenheit zuerst aufmerksam gemacht zu haben.

Tafel VI.

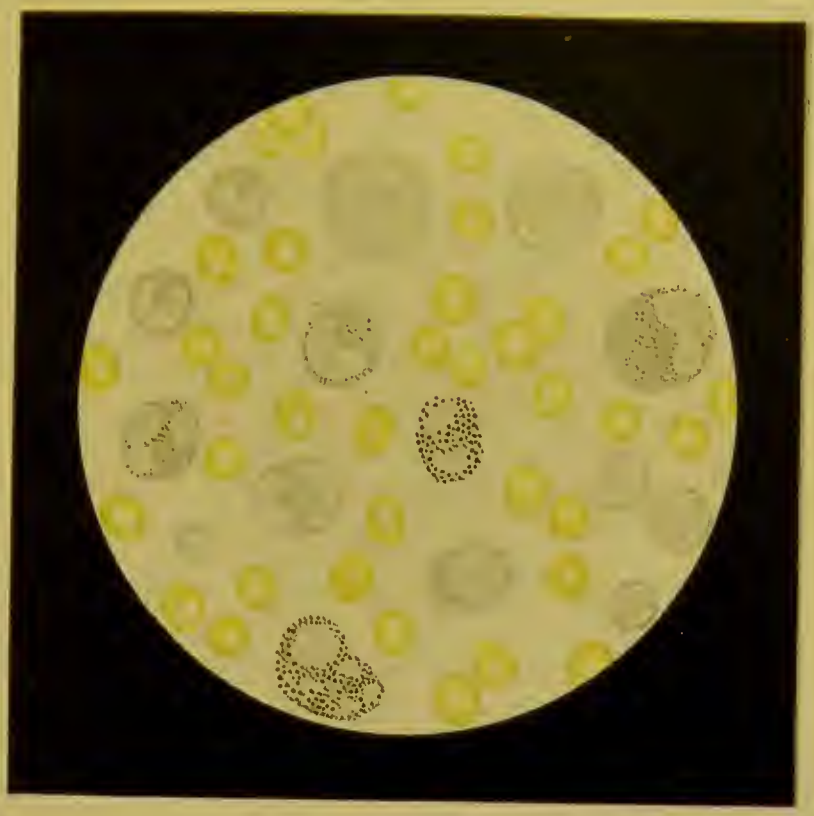


Fig. 1.

Frisches Blutpräparat von gemischtzelliger Leukämie.

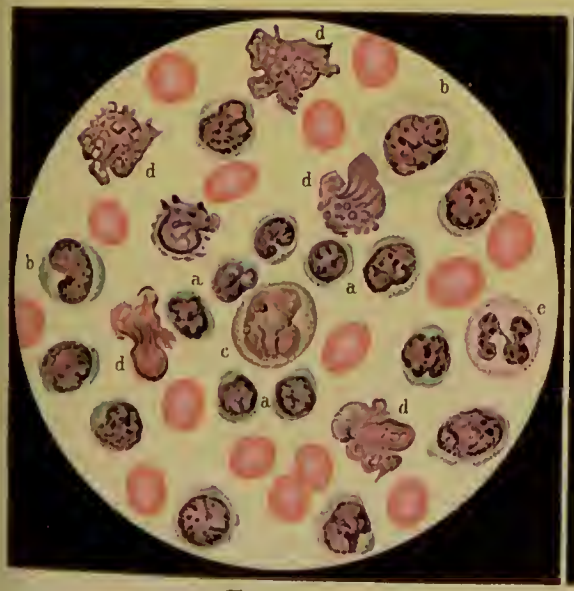


Fig. 2.

Lymphoide Leukämie.
a kleine, *b* große Lymphocyten. *c* Übergangsformen. *d* freie Kerne. *e* polynukl. neutrophile Zelle.

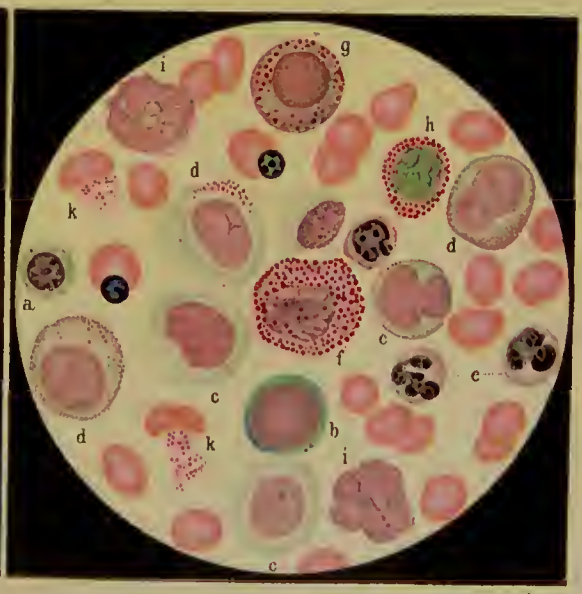


Fig. 3.

Gemischtzellige Leukämie.
a kleiner, *b* großer Lymphocyt. *c* basophile Stammtypen. *d* Myelocyten. *e* kleine Neutrophile. *f* metachromatische Mastzelle. *g* u. *h* eosinophile Myelocyten. *i* freie Kerne. *k* Plättchen.

W. O. Haase, ad. nat. del. Verlag von Georg Thieme, Leipzig. Lith. Anst. v. Johannes Arndt, Jena.

Nach A. Fränkel, dessen Angaben von verschiedensten Seiten bestätigt worden sind, kommen in diesen Fällen vorzugsweise einkernige Zellen mit homogenem basophilen Protoplasma vor, die zum Teil den gleichen Bau der normalen kleinen und größeren Lymphocyten haben, zum Teil aber über diese Größe hinausgehen und entweder einen ganz homogenen, bläschenartigen Kern aufweisen oder Andeutungen von Kerneinschnürungen zeigen. Die einkernigen granulierten Markzellen treten so gut wie gar nicht im Blute auf, und auch die mehrkernigen granulierten Formen sind sehr spärlich vertreten.

Wir haben also bei akuten Leukämien einen exquisit lymphoiden Blutbefund vor uns, bezüglich dessen Erklärung ich im allgemeinen auf das Vorhergesagte verweisen kann.

Gerade bei diesen akuten, meist unter schwersten Allgemeinerscheinungen verlaufenden Fällen hat Benda die einseitige Einschwemmung der lymphoiden Zellen durch Wucherung dieser Zellen in die Lumina der Venen erklären können, im übrigen aber ist diese akute Proliferation der homogenen Markzellen ätiologisch noch in vollstes Dunkel gehüllt.

Wie schon erwähnt, ist dieser „lymphoide“ Typus indes nicht pathognomonisch für akute Leukämien, da auch bei eminent chronischen Leukämien der lymphoide Typus beobachtet wird, wie ich zuerst gegenüber den Mitteilungen von A. Fränkel auf Grund der Beobachtungen an dem mehrfach erwähnten Falle der Gerhardtschen Klinik nachwies.

Noch seltener ist anscheinend das Vorkommen eines gemischtzelligen Blutbefundes bei akuter Leukämie, und Ehrlich und Lazarus betonen ausdrücklich, daß noch niemals ein derartiger Fall von akuter Leukämie mit medullärem Blutbefunde beobachtet sei. Demgegenüber kann ich den auf S. 402 erwähnten Fall II anführen, welcher folgendes Verhalten des Blutes zeigte:

Das erwähnte Fräulein, welches in wenig Wochen an einer typischen akuten Leukämie zugrunde ging, zeigte neben Fieber, schwerer Kachexie, Stomatitis und sonstiger hämorrhagischer Diathese, eine mäßige Schwellung der Halsdrüsen und eine Vergrößerung der Milz, die etwa 3 Finger breit vor dem linken Rippenrande hervorragte. Im Blute fanden sich 190000 Leukocyten im Kubikmillimeter, hiervon bildeten die Hauptmasse die einkernigen Neutrophilen (Myelocyten) mit 60 %, ferner einkernige Eosinophile mit 10 %, polynukleäre Neutrophile mit 10 %, kleine Lymphocyten mit 5 % und große einkernige Basophile mit 15 %.

An diesen Verhältnissen änderte sich auch sub finem vitae nichts Besonderes, so daß hier ein ausgesprochenes „medulläres“, d. h. gemischtzelliges Blutbild bei einer sehr akut verlaufenen Leukämie vorliegt.

Auch Reimann berichtet von einem in wenig Wochen unter stür-

mischen Erscheinungen und mit schwerer hämorrhagischer Diathese verlaufenen Falle bei einem neunjährigen Mädchen, in dessen Blute sich bei einer Gesamtzahl von 350000 Leukocyten gleichmäßig polynukleäre und einkernige granulierte Zellen (Myelocyten), ferner viele eosinophile Zellen und Erythroblasten, dagegen nur ca. 25 % Lymphocyten fanden, während die letzteren sub finem vitae in der Mehrzahl waren.

Neuerdings sind von Billings und Capps, Gordinier, Stewart und Campbell, Weber und Pfannkuch ähnliche Fälle von gemischtzelligem Blutbefunde bei akuter Leukämie veröffentlicht worden.

Diese Erfahrungen lehren, wie vorsichtig man mit verallgemeinernden Schlüssen bei den leukämischen Blutbefunden vorgehen muß, und bestätigt die Richtigkeit unserer weiter unten erläuterten Anschauung, daß sich strenge Scheidungen unter den Leukämieformen nach dem Blutbefunde immer nur so lange durchführen lassen, bis eine neue Beobachtung alle diese künstlichen Schranken über den Haufen wirft. Die Leukämie ist vielmehr, wie alle diese Beobachtungen zeigen, eine einheitliche Krankheit mit verschiedener Verlaufsweise und mit einem so verschiedenartigen Blutbefunde, daß hierfür nur ein Gesetz gültig ist, und das ist die Regellosigkeit.

Die Schicksale der Leukocyten im leukämischen Blute sind, wie schon aus den vorangegangenen Schilderungen des Blutbefundes hervorgeht, verschieden. Es können erstens bei manchen Fällen mit Sicherheit mitotische Vermehrungen in der Zirkulation nachgewiesen werden, die von einigen Autoren fälschlich für die Entstehung der Leukocytenvermehrung verantwortlich gemacht worden sind.

Zweitens und viel häufiger beobachtet man im Blute Zerfallserscheinungen der Leukocyten, von denen ein gewisser Bruchteil mit Sicherheit durch die Anfertigung des Präparates zustande kommt, die aber trotzdem auf eine erhöhte Fragilität auch im Leben und auf einen gesteigerten Zerfall in der Zirkulation hinweisen.

Von A. Fränkel und von Gumprecht ist auf die Häufigkeit hingewiesen worden, mit der man an leukämischen Zellen, besonders der mononukleären Form Veränderungen des Kernes als schwache Färbbarkeit (Hypochromatose), ferner als Verdichtungen (Hyperchromatose) nachweisen kann, oft begleitet von Auffaserungen des Protoplasma. Auch die erwähnten scholligen Kerngebilde deuten auf Läsionen der großen einkernigen Zellen hin.

Einen ferneren Beweis für den gesteigerten Zell- resp. Kernzerfall liefern die gesteigerten Werte der Harnsäureausscheidung.

Bei der weiter unten zu erwähnenden Einwirkung der Röntgenstrahlen auf das Blut ist ein vermehrtes Auftreten von Zerfallspro-

dukten der Leukocyten in der Zirkulation nicht sicher nachzuweisen. Dagegen fand ich die Resistenz der Leukocyten gegen hypisotonische Lösungen nach einigen Bestrahlungen an den lymphoiden Zellen deutlich herabgesetzt.

Chemisches. Die Alkalescenz des leukämischen Blutes ist nach v. Jaksch, Peiper u. a. meist beträchtlich herabgesetzt. Diese Verminderung beruht nach v. Noorden auf gesteigertem Protoplasmazerfall und vermehrter Säurebildung im Blute. Schon Scherer fand Milchsäure, Ameisensäure und Essigsäure, Mosler und Körner Ameisensäure und Milchsäure, Bockendahl und Landwehr Milchsäure und Bernsteinsäure, Salkowski Ameisensäure und Milchsäure im Blute.

Die früheren Berichte über „Pepton"-Befunde im Blute von Bockendahl und Landwehr, E. Ludwig u. a. sind nach der heutigen Auffassung dahin zu modifizieren, daß es sich um Albumosen handelte, und Mathes hat in sorgfältigen Analysen nachgewiesen, daß im leukämischen Blute echtes Pepton im Sinne Kühnes nicht vorhanden war, dagegen ein Körper, welchen er als Deuteroalbumose ansprach.

Xanthinkörper als Abkömmlinge zerfallenen Nukleïns finden sich nach Kossel im leukämischen Blute reichlicher und sind leichter nachzuweisen, als im gesunden Blute. Nukleoalbumin, wahrscheinlich aus zerfallenen Blutkörperchen hervorgegangen, fand Mathes im Serum eines Leukämischen.

Später gelang es Erben, aus einem leukämischen Blute direkt ein proteolytisches Ferment darzustellen, auf dessen Bedeutung schon oben (S. 166) hingewiesen wurde. Dieses Ferment, welches sich als ein tryptisch und auch in geringen Mengen peptisch wirkendes erwies, war nicht im Serum, wohl aber in den neutrophilen Zellen enthalten, so daß Erben diese als die Träger des Fermentes ansieht, während die lymphatischen Zellen dasselbe nicht enthalten sollen. Erben betrachtet das Freiwerden dieses Fermentes als eine Folgeerscheinung des vermehrten Absterbens der neutrophilen Zellen im leukämischen Blute. Er führt die früher bereits von Mathes und neuerdings von Schumm im leukämischen Blute nachgewiesenen Albumosen, Peptone, sowie Leucin und Tyrosin (in einem Falle von Schumm) auf dieses Ferment zurück, dessen Tätigkeit diese Produkte der Eiweißspaltung im Blute ihre Entstehung verdanken.

Der Eisengehalt des Blutes ist nach Strecker und Scherer, sowie Freund und Obermeyer stark herabgesetzt.

Über Befunde von Glutin berichten Scherer, Salomon, Salkowski, vermehrten Glykogengehalt fanden Salomon und Gabritschewski.

Harnsäure fanden Körner, Klemperer und Magnus-Levy im Blute bei akuter Leukämie bis zu 22,6 mg und bei chronischer Leukämie bis zu 11 mg in 100 ccm Blut.

Brandenburg fand, daß die einkernigen Zellen des lymphadenoiden Knochenmarkes keine Blaufärbung der Guajaktinktur erzeugen, die bei Anwesenheit von polynukleären granulierten Zellen auch ohne Zusatz von Terpentinöl eintritt und ganz besonders bei Einwirkung auf die gewöhnlichen Eiterzellen hervortritt.

Schließlich verdient ein besonderes Interesse das Auftreten der sog. **Charcot-Leyden-Robinschen Kristalle** im Blute und den Gewebssäften Leukämischer.

Diese Kristalle, auf deren nahe Beziehungen zu den eosinophilen Zellen besonders Leyden, Fr. Müller, Gollasch, Ad. Schmidt (s. Respirationsapparat) aufmerksam gemacht haben, sind jedenfalls identisch mit den von Leyden im Sputum Asthmatischer gefundenen Kristallen und mit den Böttcherschen sog. Sperminkristallen. Sie sind in jüngster Zeit besonders von Poehl studiert worden, und zwar fand derselbe den wesentlichen Bestandteil, die Schreinersche Base Spermin, in den verschiedensten Organen des Körpers als Abkömmling des Nukleïns zerfallender Zellen, und die hier erwähnten Kristalle sind nach Poehl Sperminphosphat.

Die Kristalle bilden sich nicht im lebenden Blute. Sie sind beim lebenden Leukämiekranken bisher konstatiert worden durch Westphal im aspirierten Milzsafte, von mir (s. Lit.) im punktierten hämorrhagischen Pleuraexsudate eines Leukämischen und von Burkhardt in der Ascitesflüssigkeit eines Leukämischen.

Besonders reichlich finden sich die Kristalle im Blute und Knochenmarke von Leichen nach längerem Stehenlassen der Organe. Burkhardt konnte durch Erwärmen des frischen Blutpräparates die Bildung der Kristalle künstlich hervorrufen, die in den Leukocyten selbst auftreten, merkwürdigerweise aber nicht in den eosinophilen Zellen.

Von Wichtigkeit ist die Angabe von E. Neumann, daß sich die Kristalle nur da finden, wo bei Leukämie große ein- oder mehrkernige Leukocyten mit reichlichem Protoplasma im Blute vorkommen. Dagegen kommen sie bei den lymphoiden Formen nicht vor.

Wenn im lymphoiden Marke einzelne Stellen von Wucherung granulierter Zellen vorhanden sind, so können sich hier, wie Benda beobachtete, trotz des allgemeinen lymphoiden Charakters der Krankheit die Kristalle finden. Selbstverständlich kann aus dem Fehlen dieser Kristalle bei den lymphoiden Formen kein prinzipieller Gegensatz dieser zu den gemischtzelligen Formen konstruiert werden, da wir vorläufig

über die Entstehungsweise dieser Kristalle noch zu wenig orientiert sind, ebensowenig kann, wie Askanazy betont, aus ihrem Fehlen im Blute auf ein Intaktsein des Knochenmarkes geschlossen werden.

Historische Entwicklung der Lehre von der Leukämie.

Die Auffassung des leukämischen Krankheitsbildes hat manche Wandlungen erfahren, die ohne weiteres verständlich sind, wenn man berücksichtigt, daß diese Auffassungen auf der Lehre von der Morphologie und Genese der Leukocyten beruhen. Haben wir schon bei dem Kapitel der normalen Leukocyten die großen Schwierigkeiten kennen gelernt, welche einer sicheren Deutung dieser Zellen nach vielen Richtungen hin entgegenstehen, so trifft dies in noch höherem Maße bei der krankhaften Leukocytenvermehrung zu, die wir hier zu behandeln haben.

Es ist deshalb notwendig, in einem kurzen Rückblick die Entwicklung der Lehre von der Leukämie darzustellen, denn erstens werden hierdurch die großen Meinungsdifferenzen unter den einzelnen Autoren auf diesem Forschungsgebiete verständlich, und zweitens kann diese Lehre auch heute noch nicht als abgeschlossen gelten, es ist vielmehr durchaus nötig, auf dem Fundamente, das bisher errichtet wurde, weiter zu bauen, wobei die Kenntnis eben dieses Fundamentes dringend nötig ist.

Die Entdeckung der Leukämie, des „weißen Blutes", im Jahre 1845 gehört zu den bekanntesten Großtaten Rud. Virchows. Er begnügte sich aber nicht mit der Ermittelung der Tatsache, daß es eine schwere tödlich verlaufende Kachexie gäbe, deren Ursache in einer abnorm starken Vermehrung der Leukocyten des Blutes gelegen ist, sondern Virchow lieferte weiterhin (2) die grundlegenden Untersuchungen über den Bildungsprozeß und die Herkunft der farblosen Zellen des leukämischen Blutes, indem er mit großer Schärfe die charakteristischen Eigentümlichkeiten dieser Zellen beschrieb und sich folgendermaßen dabei aussprach:

„Das Blut als ein in steter Entwicklung begriffenes transitorisches Gewebe mit flüssiger Intercellularsubstanz, enthält fortwährend junge Gewebselemente, Zellen. Unter normalen Verhältnissen bildet sich die übergroße Mehrzahl derselben zu den spezifischen Blutzellen, den Hämatin führenden roten Blutkörperchen, aus. Unter abnormen Bedingungen tritt eine Entwicklungsstörung ein, welche die Bildung der spezifischen Gewebselemente hindert, dagegen die Fortentwicklung der jungen Zellen als nicht spezifischer, einfacher Zellen begünstigt. Letztere sind die sogenannten farblosen Blutkörperchen oder Lymphkörperchen."

Die Ursache dieser Entwicklungsstörung suchte Virchow in primärer leukämischer Erkrankung der Milz und der Lymphdrüsen, von welchen Veränderungen des Blutes in doppelter Richtung ausgehen sollen, indem gewisse chemische Stoffe, die sonst in diesen Organen als Parenchymsäfte vorkommen, in reichlicher Menge im Blute sich finden, teils in die zelligen Elemente des Blutes übertreten, wozu dann noch in dritter Linie eine heteroplastische Erkrankung anderer Organe, Metastasenbildung, eintritt.

Wir sehen also, daß schon Virchow einen gemeinsamen Ursprung der farbigen und farblosen Blutzellen annahm und die leukämische Leukocytenvermehrung auf eine behinderte Umwandlung dieser Zellen in rote Blutzellen zurückführte.

Diese Beobachtungen Virchows über den lienalen und lymphatischen Ursprung der Leukämie wurden im Jahre 1870 durch E. Neumanns (2) Befunde am Knochenmark vervollständigt, indem dieser Forscher konstatierte, daß das Knochenmark bei Leukämie häufig eine Umwandlung in grünlich-gelbe eiterähnliche Beschaffenheit zeigte, so daß nach Neumann auch das blutzellenbildende Knochenmark als Ursprung der leukämischen Zellwucherung anzusehen war.

Diese Lehre wurde nunmehr mit der von Virchow vereinigt, und man sah eine Erkrankung der Milz, der Lymphdrüsen und des Knochenmarkes als anatomische Grundlage der Leukämie an. Dies war die ältere Anschauung, welche man als **Virchow-Neumannsche Lehre** kurz zusammenfaßte.

Um den Ausbau der klinischen Lehre von der Leukämie hat sich Fr. Mosler besondere Verdienste erworben, welcher, auf dem Boden der Virchow-Neumannschen Lehre stehend, in zahlreichen Einzelabhandlungen und einer zusammenfassenden Monographie vom Jahre 1872, durch viele klinische, anatomische und experimentelle Beobachtungen die Kenntnisse über diese Krankheit vertiefte.

Es fehlte jedoch schon in dieser früheren Periode nicht an dissentierenden Ansichten über das Wesen der Leukocytenvermehrung bei der Leukämie, und im Gegensatz zu dieser Anschauung über die Entstehung der leukämischen Blutveränderung durch Erkrankung der blutbildenden Organe vertrat eine andere Richtung die Theorie, daß **die Leukämie eine primäre Erkrankung des Blutes selbst** darstelle. Die Zahl der Vertreter dieser Richtung ist nicht gering und dieselben basieren ihre Auffassung auf verschiedenartigen Ansichten über die Entstehung der Blutzellen. Als erste Vertreter dieser Anschauung sind Velpeau, Bennet, Griesinger zu nennen, und in der Folgezeit vertraten besonders Kottmann, Bard, Rénaut und Biondi den Standpunkt, daß bei Leukämie das Blut selbst primär erkrankt

sei. Von Löwit wurde dieser Standpunkt in eingehendster Weise auf Grund seiner Studien über die normale Blutbildung verteidigt, denn nach Löwit verdanken die roten Blutkörperchen und die farblosen Blutzellen durchaus gesonderten Zellformen, den Erythroblasten und Leukoblasten, ihren Ursprung. Die eine Form geht nie in die andere über. Während nun bei der Leukocytose die mehrkernigen Leukocyten etwa in demselben Verhältnis über die einkernigen prävalieren wie im normalen Blute, finden sich nach Löwit im leukämischen Blute vorwiegend einkernige Zellen, ein Zeichen, daß bei den letzteren eine Verminderung der Umwandlung einkerniger Formen in mehrkernige stattfindet.

Die Vergrößerung der Milz, des Markes und der Drüsenapparate wird von den meisten Vertretern dieser Anschauung auf eine passive Einschwemmung von Leukocyten und Retention in diesen Organen zurückgeführt.

Die ältere Ansicht von Virchow über die Blutbildung bei Leukämie, welche in einer behinderten Umbildung der weißen in rote Blutkörperchen bestehen sollte, wurde späterhin besonders von Bisiadecki vertreten, von den meisten jedoch verworfen, dagegen in etwas anderer und, wie mir scheint, recht beachtenswerter Form von Mayet dahin modifiziert, daß die Leukämie durch eine übermäßige Bildung von embryonalen Blutkörperchen entstehe, die nur zum Teil sich zur Reife entwickeln. Im Gegensatz zu Bisiadecki jedoch geschieht nach Mayet diese Überproduktion embryonaler Zellen in den blutbereitenden Organen, und einen Übergang von weißen in rote Blutkörperchen nimmt dieser Autor nicht an. Auch Pawlowsky nimmt einen Übertritt unreifer Leukocyten in das Blut an, indem durch chemotaktische Einflüsse (Bakterien), eine Hyperplasie der Leukocyten in den blutbildenden Organen eintritt, infolge deren dieselben in das Blut übertreten, ehe sie ganz reif sind.

Die Annahme einer Entstehung der leukämischen Blutveränderung durch Proliferation der Zellen im Blute selbst ist in der Folgezeit fast ganz verlassen worden und nur in jüngster Zeit wird von A. Wolff ein neuer Versuch gemacht, diese Lehre wieder aufzufrischen, indem dieser Autor aus dem Vorkommen von Leukocyten-Trümmern im Blute auf vermehrte Leukolyse, vielleicht durch Parasitenwirkung, schließt. Wie schon Flemming nachwies, vermehrt sich im leukämischen Blute nur ein geringer Teil der Zellen durch Mitose, ja es gibt nicht seltene Fälle von Leukämie, bei denen während fortlaufender Untersuchungen nicht einmal solche Kernveränderungen wahrzunehmen sind, die auf eine fortschreitende Reifung der Zellen hindeuten, geschweige denn, daß irgendwelche Teilungsvorgänge an den Zellen zu sehen sind.

Daß in einigen Fällen, wie Benda betont, auch reichlichere Vermehrung der Leukocyten im Blute vorkommen können, und daß man daher nicht jede Zelle, die man im leukämischen Blute trifft, auf ein bestimmtes Organ als Entstehungsort zurückführen kann, halte ich ebenfalls für sicher.

Wenn diese zuletzt erwähnten Anschauungen über das Wesen der Leukämie im allgemeinen keinen Fortschritt in dieser Lehre darstellen und heute zum großen Teil als auf falschen Schlüssen basierend angesehen werden müssen, so ist im Gegensatze hierzu ein weiterer Beitrag von E. Neumann (3) aus dem Jahre 1878, als einer der wichtigsten Pfeiler unserer heutigen Anschauungen anzusehen. Neumann wies in dieser Arbeit die Unhaltbarkeit der erwähnten Theorien von Kottmann und Bisiadecki nach und zeigte unter kritischer Besprechung der ganzen Literatur, daß es 1. Fälle von rein myelogener Leukämie gibt, daß 2. kein Fall beobachtet ist, bei dem das Mark normal gefunden wäre, und daß 3. kein sicherer Fall beobachtet ist, bei dem die Leukämie lediglich aus einer Erkrankung der Milz oder der Drüsen hergeleitet werden kann.

Neumann kam zu dem wichtigen Schlusse, **daß jede Leukämie myelogenen Ursprungs sei,** er unterschied eine Form der Markerkrankung, bei welcher dasselbe gelb, eiterähnlich aussieht, als „pyoide" Hyperplasie von einer anderen Form, der „lymphadenoiden" Hyperplasie, bei welcher das Mark eine mehr graurötliche Farbe und gallertartige Konsistenz zeigt. Diese lymphadenoide Hyperplasie des Markes wurde von Neumann so benannt, weil nach seiner Ansicht hier eine Anhäufung lymphatischer Zellen inmitten eines Reticulum vorhanden ist, die den lymphatischen Geweben an anderen Stellen äquivalent ist. Es beteiligt sich also nach Neumann auch das Knochenmark selbständig an der Produktion der Zellen des sog. lymphatischen Typus bei denjenigen Fällen von Leukämie, wo dieser Typus im Blute vorzugsweise vermehrt ist, mithin eine „lymphatische" Leukämie in dem Sinne verschiedener Autoren vorliegt, die diesen Terminus in cytogenetischer Beziehung gleichbedeutend mit „lymphogener" Leukämie setzen.

Erwähnt sei ferner, daß Neumann zuerst in dieser Arbeit das Vorkommen von kernhaltigen roten Zellen im Blute bei Leukämie beschrieb und auf den Austritt unfertiger Zellen aus dem Knochenmarke zurückführte.

Diese bemerkenswerte Arbeit von E. Neumann wurde in der Folgezeit nicht nach ihrem ganzen Werte gewürdigt, anscheinend, weil gerade in dieser Zeit sich das Hauptinteresse dem Studium **der Leuko-**

cyten in der Zirkulation zuwandte und man hier Formen unterscheiden lernte, die eine Erklärung der leukämischen Veränderungen lediglich aus dem Blutbefunde zu ermöglichen schienen.

Diese neue Ära wurde durch Ehrlich inauguriert, welcher durch seine farbenanalytischen Untersuchungsmethoden die Klassifikation der Leukocyten nach dem chemischen Verhalten ihrer Granula resp. des homogenen Protoplasma, sowie nach der Kernstruktur in der oben geschilderten Weise lehrte.

Entsprechend seinen Ansichten über Formen und Eigenschaften der verschiedenen Leukocyten-Arten hat Ehrlich im Verein mit Lazarus im Jahre 1898 den Blutbefund bei Leukämie dahin charakterisiert, daß er zwei scharf voneinander getrennte Gruppen von Leukämie unterscheidet, die eine als „lymphatische" Form oder „Lymphämie", bei der eine einseitige Vermehrung der Lymphocyten im Blute infolge von primärer Erkrankung der Lymphdrüsen vorhanden ist, und eine „myelogene" Leukämie oder „Myelämie", bei welcher vorzugsweise granulierte, aus dem Mark stammende Zellen, vermischt mit Erythroblasten, vorkommen.

Während die Lymphocyten durch eine passive Einschwemmung in die Zirkulation gelangen, spielt nach Ehrlich bei den myelämischen Formen eine aktive Einwanderung von Markzellen infolge chemotaktischer Wirkungen, ähnlich wie bei der Leukocytose die Hauptrolle. Die Milz kommt nach Ehrlich für die Genese der Leukämie gar nicht in Frage, da sie lediglich in ihren follikulären Apparaten an der Bildung von Leukocyten teilnimmt.

Im Gegensatze zu E. Neumann, dessen eben zitierte Arbeit von Ehrlich und Lazarus (I. Teil) überhaupt nicht erwähnt wird, legen diese letzteren Autoren das Hauptgewicht bei der Diagnose der Leukämie auf den Blutbefund und entscheiden „an gefärbten Trockenpräparaten allein, ohne Zuhilfenahme irgendwelcher anderen klinischen Methoden, ob bei einem Patienten eine Leukämie vorhanden ist und ob dieselbe der lymphatischen oder myelogenen Form angehört".

Gegen diese Anschauungen wurden schon nach kurzer Zeit sehr gewichtige Bedenken von Walz und von Pappenheim erhoben, welche unabhängig voneinander und von verschiedenen selbstbeobachteten Krankheitsfällen ausgehend, nachwiesen, daß die scharfe Abtrennung der lymphatischen Form durch Ehrlich sich in praxi nicht durchführen läßt, da es Fälle gibt, bei denen das Blut das typische Bild der lymphatischen Leukämie darbietet, ohne daß eine nennenswerte Erkrankung des lymphatischen Systems vorliegt. Ähnliche Beobachtungen wurden von Hirschlaff und Körmöczi mitgeteilt. Ich

möchte hinzufügen, daß auch der weiter unten mitgeteilte und auch von Ehrlich zitierte, sehr chronisch verlaufene Fall der Gerhardtschen Klinik von Leukämie mit fast ausschließlich mononukleären homogenen Zellen bei der Obduktion (Prof. Jürgens) nur geringe Schwellungen des lymphatischen Apparates trotz $4^1/_2$ jährigen Bestehens der Erkrankung zeigte, so daß auch dieser Fall nicht in die Rubrik der lymphatischen Leukämie paßt, zu der ihn Ehrlich rechnet.

Walz und Pappenheim greifen auf die Lehre von Neumann zurück, daß in dem Knochenmarke bei Leukämie ein dem lymphatischen gleichwertiges Gewebe angetroffen wird, das dem Marke den lymphadenoiden Charakter verleiht, und betonen, daß auch nach der heutigen schärferen Charakterisierung der Leukocytenformen, die zur Zeit von Neumanns Arbeit noch nicht möglich war, **die primäre Entstehung der Leukämie in allen, auch den sog. lymphatischen Fällen, auf das Knochenmark zurückzuführen ist.** Beide Autoren kommen zu dem Schlusse, daß der Name „lymphatische" Leukämie besser zu ersetzen ist durch „Lymphocytenleukämie", um damit auszudrücken, daß zwar der Zelltyphus „Lymphocyt" vermehrt ist, tatsächlich aber auch in diesen Fällen eine myelogene Leukämie vorliegt.

Eigene Auffassung der Leukämie auf Grund der neueren Forschungen über die Entwicklung der Markzellen.

Meine eigene Auffassung über das Wesen des leukämischen Prozesses habe ich auf Grund dieser Neumannschen Lehren und zahlreicher eigener klinischer und anatomischer Untersuchungen in folgender Weise entwickelt, welche ich auch heute noch vertrete.

Die Hauptschwierigkeit liegt unzweifelhaft in der Frage, ob man mit Neumann, Walz und Pappenheim die Leukämie als eine einheitliche Erkrankung auffassen soll, welche stets vom Knochenmarke ausgeht und sich nur durch eine verschieden starke Beteiligung der myeloiden oder lymphatischen Komponente des Markes unterscheidet, oder ob man mit Ehrlich die lymphatische Gruppe der Leukämien als primäre Wucherung des ganzen lymphadenoiden Gewebes (neuerdings rechnen Ehrlich-Pinkus auch Teile des Markgewebes hierzu) der myeloiden Wucherung gegenüberstellen soll. Diese Frage ist nicht nur für die Leukämie, sondern, wie wir sehen werden, auch für die Deutung der sog. pseudoleukämischen Erkrankungen von größter Bedeutung.

Es kann gar keinem Zweifel unterliegen, daß diese Frage in ihrem Kernpunkte von der Definition des Begriffes „Lymphocyt" beherrscht wird, deren Schwierigkeiten schon oben (S. 145) ausführlich erörtert wurden.

Es werden bei der Leukämie als Lymphocyten mononukleäre farblose Zellen von allerverschiedenster Größe der Zelle selbst und des Kernes zusammengeworfen, sofern der Zellleib keine Granulation zeigt und sich basophil färbt, es fallen demnach, wie aus allen Beschreibungen von Ehrlich, A. Fränkel u. v. a. hervorgeht, die sämtlichen basophilen Zelltypen meiner Taf. IV, Fig. 4 unter den Begriff der Lymphocyten, trotzdem doch, wie uns alle neueren Untersuchungen über diese Formen gelehrt haben, die großen Zellen dieser Gruppe von den kleinen Lymphocyten genau ebensoweit entfernt sind, wie von den mehrkernigen neutrophilen Zellen. Niemand vermag an diesen Zellen, wenn sie im Knochenmarke betrachtet werden, zu entscheiden, zu welcher Reifungsstufe sie sich entwickeln werden, und ich habe daher früher vorgeschlagen, sie im Blute als „unreife" Zellen zu bezeichnen.

Diese Zellen sind aber keineswegs pathologische Produkte des Markes, sondern ebensosehr autochthone Markzellen, wie die Erythroblasten und granulierten Einkernigen; sie unterscheiden sich bei der Leukämie nur dadurch, daß sie im Marke bei manchen Formen der Leukämie außerordentlich prävalieren, mit anderen Worten, nicht zur Reife gelangen, daß sie ferner in großem Maßstabe zur Ausschwemmung in die Blutbahn gelangen, wo sie zum allergrößten Teile nicht zur Reife gelangen, sondern in ihrem unfertigen Zustande zugrunde gehen.

Die Hauptschwierigkeit in der Definition dieser Zellen liegt nun darin, daß gewisse Formen dieser einkernigen Basophilen ganz gleichartig auch im lymphatischen System entstehen, wie besonders aus Bendas Untersuchungen hervorgeht, der die große Ähnlichkeit dieser Zellen, sowohl wenn sie im lymphatischen System entstehen, wo er sie „Lymphogonien" nennt, wie auch im Markgewebe, wo er sie „Myelogonien" nennt, hervorhebt.

Auch A. Fränkel und die meisten neueren Autoren betonen die große Übereinstimmung dieser teils im Lymphsystem, teils im Knochenmarke geborenen Zellen, und A. Fränkel bestätigt durchaus meine frühere Angabe über diese von mir als „unreife" benannten Zellen, daß man ihnen in der Zirkulation nicht ansehen könne, wo sie gebildet sind.

Dabei muß ich aber betonen, daß diese Ähnlichkeit unserer basophilen Markzellen mit den Lymphocyten doch nur für die mittelgroßen und die kleinen Formen zutrifft, daß aber die ganz großen basophilen „Stammzellen" des Markes sicher nicht im lymphatischen Systeme entstehen, also ihrerseits sicher kein Analogon in den Drüsen haben.

Wie wir nun später sehen werden, kommen auch diese großen

Formen fast bei jeder sog. lymphatischen Leukämie im Blute zur Beobachtung, und zwar oft in einer eigentümlichen Erscheinungsform, die mir früher ziemlich rätselhaft war und erst durch die neueren Färbeverfahren völlig verständlich geworden ist.

Es kommen nämlich bei vielen solcher „lymphatischen" Leukämien unregelmäßige, schollige Gebilde von schwach basophiler Färbung und ohne bestimmte Struktur zur Beobachtung, welche sich bei der Färbung nach Ziemann als deutliche, schwach chromatinhaltige Kernsubstanzen erweisen, an denen nur noch hin und wieder ein kleiner Rest basophilen Protoplasmas die Identifizierung mit den großen, äußerst fragilen „Stammzellen" des Markes erlaubt. In jedem, auch dem frischesten Marke finden sich diese Kernmassen, die offenbar bei der Präparation frei geworden sind, wenn man sie nicht für selbständige Gebilde halten will.

Diese großen Zellen und ihre Kernreste zeigen bei vielen „lymphatischen" Leukämien schon intra vitam mit größter Deutlichkeit die Erkrankung des Knochenmarkes an.

Wie erwähnt, haben besonders Walz und Pappenheim die Herkunft der mononukleären Zellen aus dem Knochenmarke und damit die myelogene Entstehung der lymphatischen Leukämien im Sinne von Neumann bei einigen Fällen von Leukämie definitiv festgestellt; es ist aber doch die große Frage, ob man berechtigt ist, aus histologischen Ähnlichkeiten im Bau der Drüsen mit den lymphadenoiden Zuständen des Markes auf eine wirkliche lymphatische Umwandlung und Tätigkeit des Markes zu schließen.

Dieser Auffassung steht meines Erachtens die unwiderlegliche Tatsache entgegen, daß diese sog. lymphatischen Zellen im normalen Marke sich nicht nur in kleine lymphocytenartige Zellen umwandeln, sondern in der Mehrzahl Zwischenstufen in der Entwicklung der Leukocyten darstellen, die einerseits sich mitotisch vermehren, andererseits durch Bildung von Granulis zu sog. Myelocyten ausreifen können.

Will man sie also durchaus als „Lymphocyten" bezeichnen, so muß man diesen letzteren Begriff anders als bisher und besonders im strikten Gegensatze zu der Anschauung von Ehrlich als eine „mononukleäre homogene Jugendform der gekörnten Leukocyten" definieren, denn nichts ist im Marke leichter zu beobachten, als dieser Übergang der basophilen homogenen in die granulierte Form.

Da aber diese Zellen konstante Repräsentanten der kontinuierlichen Entwicklung der Markzellen sind, so müssen sie meines Erachtens

auch dann als Markzellen angesehen werden, wenn sie bei pathologischen Proliferationen im Marke prävalieren, und ich halte gerade wegen der Kontinuität dieser Zellentwicklung es nicht für angängig, von einem lymphatischen Gewebe im Knochenmarke zu sprechen, weil ein intermediärer Entwicklungstypus der Markzellen besonders stark vermehrt ist, der Ähnlichkeiten mit den Zellen der Lymphdrüsen besitzt.

Auch die analogen Zellanhäufungen in anderen Organen, welche man bei Leukämie als sog. leukämische Metastasen beobachtet, werden von Walz als lymphadenoide, in den Organen präformierte und bei Leukämie proliferierende Gewebe angesprochen, da sich in diesen Zellanhäufungen ein Retikulum mit eingelagerten Lymphocyten nachweisen läßt.

Nach dieser Anschauung besitzt also nicht nur das Knochenmark, sondern sämtliche Organe und Gewebe des Körpers eine Komponente von retikulärem, dem Drüsengewebe gleichwertigem Gewebe, welches in normalen Verhältnissen nicht in Funktion tritt, aber nach Walz bei der lymphatischen Leukämie die zirkulierenden Lymphocyten abfängt, worauf sich kleine lymphatische Herdchen an allen möglichen Stellen bilden können, die ihrerseits proliferieren und neue Lymphocyten in die Blutbahn schicken können.

Ob sich diese eigenartige histologische Anschauungsweise wird aufrecht erhalten lassen, bleibt dahingestellt. Zunächst scheint es mir noch nicht angängig, aus den bisherigen histologischen Untersuchungen derartige weitgehende Schlüsse abzuleiten, deren Konsequenzen für die Lehre von den Entzündungen und Metastasen sehr eingreifend sein dürften.

Die Auffassung von Walz ist anscheinend besonders dadurch bestärkt worden, daß das Mark in dem von ihm beschriebenen Fall auffällig viel kleine Lymphocytenformen darbot; es gibt aber Formen der sog. lymphatischen Leukämie, bei denen nur ein minimaler Bruchteil der Lymphocyten der kleinen Form angehört, dagegen jahrelang fast ausschließlich die größeren, unreifen Typen in das Blut gelangen, wie z. B. der Fall von der Gerhardtschen Klinik beweist. Ferner fand ich bei Untersuchung einer akuten Leukämie das Mark vorzugsweise erfüllt mit denselben größeren „lymphatischen“ Formen mit schwach färbbarem Kerne, wie sie auch im Blute in der Mehrzahl vorhanden waren, dagegen traten die kleinen Lymphocyten ganz zurück.

Außerdem fanden sich in diesem Marke große Mengen der erwähnten schwach tingiblen Kernmassen, welche auf eine starke Proliferation der ganz großen homogenen Markzellen hindeuten, ein Befund,

der ebenfalls nicht zu der Auffassung des Markes als eines lymphatischen Gewebes paßt.

Es wird eine wichtige Aufgabe sein, in Zukunft die Zellen des Markes in allen ihren Abstufungen und auch in bezug auf die Färbbarkeit der Kerne genau zu bestimmen, einstweilen kann man nur konstatieren, daß bei manchen Leukämien vorzugsweise die Proliferation eines bestimmten Zelltypus des Markes eintritt, die offenbar in den einzelnen Fällen zu verschiedenen Endformen führt (größere basophile Typen und kleine reife Lymphocyten), die uns aber nicht berechtigt, von einer wirklich lymphatischen Umwandlung des Markes zu sprechen.

Nach dieser, auf der Entwicklungsgeschichte der farblosen Markzellen basierten Anschauung läßt sich die Lehre von der leukämischen Zellproliferation noch erheblich einfacher als bisher dahin definieren:

1. daß in jedem Falle eine pathologische Wucherung der farblosen Markzellen mit vermehrter Ausschwemmung unreifer Entwicklungsstufen in das Blut die Grundlage der Erkrankung bildet;
2. daß in der Mehrzahl der Fälle alle möglichen Typen dieser Zellen im Blute vorhanden sind, d. h. einkernige neutrophile, basophile und eosinophile Granulierte, einkernige Homogene mit basophilem Protoplasma, Übergangsformen dieser letzteren in die ersteren Formen und schließlich ganz große, äußerst zarte Mononukleäre;
3. daß in einer Minderzahl die einkernigen homogenen Formen verschiedener Größe so stark prävalieren, daß sie zu 90 und mehr Prozent im Blute vertreten sein können, ein Zeichen, daß die Zellproliferation im Knochenmarke vorzugsweise die ungranulierte Entwicklungsreihe betroffen hat (siehe Schema auf S. 161);
4. daß bei Beteiligung der Drüsen und der Milz eine nicht näher zu bestimmende Quote der einkernigen Homogenen aus diesen Organen herstammt.

Wie erklären sich nun die leukämischen Blutbefunde histogenetisch?

Hält man an der Auffassung fest, daß die großen ungranulierten basophilen Einkernigen im Marke keine feststehenden Typen sind, vielmehr zum Teil der Vermehrung durch Mitose dienen, zum Teil Übergangsformen für die granulierten Formen einerseits, wie für die kleinen lymphocytenähnlichen Formen andererseits sind, so berechtigt uns nichts,

diese Zellen als Lymphocyten anzusprechen. Noch weniger ist dies der Fall mit den ganz großen homogenen Einkernigen, die wir oft nur in ihren Kernen im Blute wiederfinden.

Wenn ähnliche Zellen auch in den lymphatischen Apparaten gebildet werden können, so ist doch durch die verschiedenen zitierten neueren Arbeiten erwiesen, daß sie in einzelnen Fällen ausschließlich im Knochenmarke entstehen können; ich habe aber schon oben ausgeführt, daß wir darum nicht nötig haben, dem Knochenmark eine wirkliche lymphatische Struktur und Funktion zu vindizieren.

Betrachtet man die Verhältnisse objektiv, so zeigt sich, daß in einer Minderzahl der Fälle von Leukämie die Proliferation der Markleukocyten in einseitiger Weise in der Richtung des ungranulierten, einkernigen Typus erfolgt, daß in einzelnen Fällen diese Entwicklung auf der Mittelstufe der großen homogenen Formen Halt macht, in anderen Fällen wiederum bis zur Bildung der kleinen Formen mit chromatinreichem Kerne fortschreitet, und in wieder anderen Fällen beide Stufen in wechselndem Maße vertreten sind.

Hierzu kommt noch ein zweiter wichtiger Faktor, der nach dem bisherigen spärlichen Untersuchungsmaterial noch nicht sicher zu beurteilen ist, d. i. die Gestaltung der Einfuhr aller dieser Markzellen in die Blutbahn.

Wenn wir in einem leukämischen Blute diesen oder jenen Typus der Markzellen vermehrt finden, so ist es nach neueren Erfahrungen noch nicht gestattet, ohne weiteres auf eine besondere Proliferation dieses Typus im Marke selbst zu schließen, denn nicht in jedem Falle lymphoider Leukämie zeigt das Mark wie bei den Beobachtungen von Walz und Pappenheim eine fast ausschließliche Proliferation der kleinen einkernigen Formen, ebenso wie sie das Blut darbot.

In ausführlicher Weise hat Benda auf das sehr verschiedenartige Verhalten des Markes bei den sog. „lymphatischen“ Leukämien mit akutem Verlaufe hingewiesen und gezeigt, daß bei enormer Proliferation der einkernigen Zellen bei diesen Formen doch nur ein Zurückdrängen der normalen Reifungsformen eintritt, keineswegs aber ein völliges Sistieren dieses Reifungsprozesses, wie man nach der fast ausschließlichen Vermehrung der unreifen Typen im Blute schließen könnte.

Bei einem Falle eigener Beobachtung, der intra vitam bei akutem Verlaufe der Krankheit 30% kleine Lymphocyten, ca. 60% große Basophile und nur ca. 10% anderweitige Formen darbot, fand ich in Markpräparaten stellenweise massenhafte Myelocyten, stellenweise wieder vorwiegend große einkernige Basophile, und an anderen Stellen wieder mehr kleine Lymphocyten und auch Eosinophile.

Man muß aus derartigen Beobachtungen den Schluß ziehen, daß die Erscheinungen an den Zellformen des lebenden Blutes nicht immer und nicht sicher auf den Proliferationsvorgang im Marke schließen lassen, sondern daß anscheinend in manchen Fällen die Einschwemmung gerade der einkernigen Formen in das Blut auffällig begünstigt erscheint.

Beobachtungen von Benda, welcher eine Wucherung der lymphoiden Zellen in die Venenwände und Vollstopfung der Markvenen mit diesen Zellen konstatierte, geben einen interessanten anatomischen Aufschluß über diese Frage, da man hiernach annehmen kann, daß diese wuchernden einkernigen Zellen viel günstigere Chancen für die Einschwemmung in die Blutbahn finden, als die gekörnten Formen der Markzellen.

Unzweifelhaft bleiben gerade für diese Formen der einseitigen Markzellenproliferation noch viele Fragen zu beantworten, und es muß sich zunächst noch darum handeln, ohne vorgefaßte Theorien das klinische und anatomische Beobachtungsmaterial zu vermehren.

Überwiegend häufig ist das Auftreten großer Mengen von kleinen Lymphocyten auf Miterkrankungen des lymphatischen Apparates zu beziehen, und es ist dann, wie A. Fränkel und Benda mit Recht hervorheben, dem Lymphocyten im zirkulierenden Blute nicht anzusehen, ob er lymphatischen oder medullären Ursprunges ist.

Bei folgenden sechs Fällen eigener Beobachtung, darunter vier chronischen und zwei akuten Formen mit lymphoidem Blutbefunde, stellte sich das Verhältnis zwischen Drüsenschwellung und Blutzellen folgendermaßen dar:

Alter, Geschlecht	Dauer der Krankheit	Milzschwellung	Drüsenschwellung	Zahl der Blutzellen	Kleine Lymphocyten	Große Einkernige	Freie Kerne	Myelocyten	Polynukleäre Neutrophile	Eosinophile
					in Prozenten					
1. 24jähr. Mädchen	2 Wochen	mäßig	mäßig am Halse und Leistenbeuge	2,4 Mill. rote, 130000 w. Bl.	30	60	—	2	6	—
2. 27jähr. Mann	10 Tage	mäßig	starke am Halse	?	65	35	—	—	—	—
3. 52jähr. Mann, II. med. Klinik	$4^1/_2$ Jahr	schr groß	sehr gering	40000 bis 700000 Leuk.	fast gar keine	95	wenig	—	2—5 %	wenig
4. 45jähr. Mann	? chronischer Verlauf	mäßig	starke	?	30	10	50	—	5	—

Alter, Geschlecht	Dauer der Krankheit	Milzschwellung	Drüsenschwellung	Zahl der Blutzellen	Kleine Lymphocyten	Große Einkernige	Freie Kerne	Myelocyten	Polynukleäre Neutrophile	Eosinophile
					in Prozenten					
5. 60jähr. Mann	seit ca. 3 Jahren	groß	starke	3 Mill. rote, 300000 weiße	60	10	25	—	2	—
6. 43jähr. Mann	seit 2 bis 3 Jahren	mittelgroß	starke	3,5 Mill. rote, 780000 weiße	75	5	10	—	5	1
Derselbe nach längerer Jod-Arsen.-Kur	—	etwas kleiner	erheblich verkleinert	3,5 Mill. rote, 690000 weiße	25	15	45	—	5	1

Aus dieser Tabelle ergibt sich ein ziemlich proportionales Verhältnis zwischen kleinen Lymphocyten und Lymphdrüsenschwellungen, und besonders ist der Fall 6 von Interesse, der später an einer interkurrenten Pneumonie starb. Hier waren im Anfange trotz mehrjährigen Bestehens auffällig weiche, große Lymphome am Halse, Achselhöhle, weniger in der Leistenbeuge vorhanden, und im Blute fanden sich 75% kleine Lymphocyten. Nach sechswöchentlicher Behandlung waren die Drüsen erheblich verkleinert, dabei auch härter geworden und auch die Milz war verkleinert, gleichzeitig waren bei nur wenig verminderter Gesamtzahl der Leukocyten die kleinen Lymphocyten auf 25% reduziert und dafür besonders eine auffällige Vermehrung der großen Einkernigen und freien Kerne aufgetreten, was aller Wahrscheinlichkeit nach so zu deuten ist, daß unter dem Einflusse der Therapie die lymphatische Komponente der Blutzellen zurück- und dafür die medulläre Komponente stärker hervorgetreten war.

Wie die Fälle von Walz, Pappenheim und Körmöczi aber lehren, können die eigentlichen lymphatischen Apparate wenig beteiligt sein, trotzdem viele kleine Lymphocyten im Blute vorhanden sind, es bleibt aber für diese Fälle immer noch der unbekannte Einfluß der follikulären Apparate der Milz zu berücksichtigen, die in jedem Falle mehr oder minder geschwollen ist.

Neuere Beobachtungsergebnisse.

Die im Vorstehenden vor einigen Jahren niedergelegten Anschauungen halte ich auch nach dem heutigen Stande der Dinge aufrecht und zwar erstens in bezug auf den Hauptpunkt, nämlich die generelle Entstehung der Leukämie durch eine pathologische Proliferation der farblosen Markzellen mit sekundärer vermehrter Aus-

schwemmung unreifer Typen und Miterkrankung verschiedener anderer hämatopoetischer Organe. Es ist meines Wissens bisher kein Fall von Leukämie obduziert worden, der diese Anschauung widerlegt hätte.

Andererseits glaube ich, daß anatomische Untersuchungen des Markes von Leukämischen bislang noch nicht so zahlreich, so exakt und vor allem das ganze Mark umfassend vorgenommen sind, um so weitgehende Schlüsse und Kombinationen über das Verhältnis von Markerkrankung und Leukocytenbefunden im Blute zu ziehen, wie das z. B. Pappenheim, Türk, Banti u. a. Autoren neuerdings versuchen. Speziell lehrt Pappenheim, daß die Lymphocytenleukämie oder lymphadenoide Leukämie (Leukämie mit lymphoidem Blutbefunde im obigen Sinne) zwar sicher auf einer lymphadenoiden Hyperplasie des Knochenmarkes mit oder ohne Beteiligung von Drüsenschwellungen beruht, daß mithin auch nach seiner Auffassung die Markerkrankung das Konstante bei dieser Form der Leukämie ist, gleichzeitig aber vindiziert er diesen Formen eine ganz getrennte Stellung gegenüber den gemischtzelligen (myeloiden) Formen, indem er die lymphadenoide Hyperplasie, auch wenn sie ausschließlich auf das Knochenmark beschränkt bleibt, für eine besondere Erscheinungsform eines infektiös-geschwulstartigen Prozesses anspricht, welcher Ähnlichkeit mit dem Lymphosarkom habe.

In wie eigenartiger Weise Pappenheim rein objektive pathologisch-anatomische Befunde mit funktionellen Vorstellungen zu kombinieren weiß, zeigt z. B. die folgende Auseinandersetzung in seinen Folia haematologica Bd. II, S. 294: „Die lymphadenoide Wucherung im Mark kann sein einerseits diffus-hyperplastische myelogene Aleukämie und multiple Myelombildung mit Myelocytose, andererseits lymphadenoide Leukämie mit Myelocytose. Im ersten Falle haben wir ein subleukämisches, bloß lymphocytotisches, im letzteren Falle ein leukämisches Blutbild; im ersten Falle eine relative Lymphocytose plus Myelocytose, im letzten Falle absolute Lymphocythämie mit Myelocytose. Da im ersten Falle die Pseudoleukämie medullär sitzt, lymphadenoide Myelome bzw. medulläre Lymphomatosen vorhanden sind, so besteht hier myelophthisische Anämie. Wir haben also eine Leukanämie im Sinne Leubes vor uns. Diese medulläre Pseudoleukämie kann natürlich auch mit lymphatischen und lienalen Intumescenzen lymphadenoider Natur vergesellschaftet sein. Wir hätten dann Anaemia lymphatica und Anaemia lienalis plus Myelocytose. Also trotz des gemischtzelligen Blutbildes doch keine myeloide, sondern nur lymphadenoide Wucherung."

Ich vermute, daß viele Leser dieser Abhandlung, die sich in gleicher Weise wie diese Stichprobe über mehrere Seiten erstreckt, in ein gelindes Erstaunen geraten werden über diese Fülle der Begriffe, welche Pappenheim hier ausschüttet, oder sind es nur Worte, welche sich hier im Sinne des großen Dichters einstellen, wo reale Begriffe fehlen. Gerade dank der vortrefflichen Arbeiten von Pappenheim hatte das Gebiet der Leukämie so manche Klärung erfahren, während hier derselbe Autor durch zahllose Hypothesen das Verständnis des

leukämischen Prozesses für jeden, der nicht aufs genaueste über diese schwierige Materie orientiert ist, im höchsten Maße erschwert.

Daß es sich hier nur um Hypothesen handelt, ist nicht nur für die Schlußfolgerungen bezüglich der konsekutiven Blutbeschaffenheit, sondern vor allem in bezug auf die pathologischen Befunde im Marke selbst zutreffend, denn vergeblich habe ich mich bei den überaus zahlreichen Publikationen dieses Autors aus den letzten Jahren nach positiven Untersuchungsresultaten seinerseits über die von ihm mit so außerordentlicher Bestimmtheit ausgesprochenen Markveränderungen bei einer größeren Zahl von Leukämischen umgesehen, die so präzise Schlußfolgerungen erlaubten, wie wir eben zitiert haben.

Immer wieder muß auf die großen Schwierigkeiten aller Markuntersuchungen hingewiesen werden (s. S. 99), da die Befunde an einzelnen Knochen sehr wenig für die gesamte Markfunktion beweisen und da vollends nach den Untersuchungen von Benda die Beschaffenheit der abführenden Markgefäße vielleicht von ganz besonderer Bedeutung für die im Blute zutage tretenden Markformen der Leukocyten sind.

Noch weiter als Pappenheim geht Banti in der Auffassung der Leukämie als Sarkomatose, indem er nicht nur die lymphatischen Formen für eine lymphadenoide Sarkomatose hält, sondern auch die myeloide Form als myeloide Sarkomatose und die sekundären Herde als echte Sarkommetastasen auffaßt.

Diesen Auffassungen steht zunächst die Tatsache gegenüber, daß die echten Sarkome als besonderes Charakteristikum die Neigung des Übergreifens auf die Nachbarorgane und die Vorliebe für Lymphdrüsen-Metastasen zeigen, während der Leukämie die erstere Eigentümlichkeit vollkommen fehlt und wie erwähnt sogar „lymphoide“ Leukämien ohne jede nennenswerten Drüsenschwellungen verlaufen können. Außerdem scheinen mir aber auch die weiter unten geschilderten Erfolge der Röntgen-Bestrahlungen durchaus gegen die Annahme einer echten Sarkomatose für eine reine atypische Zellproliferation im Marke bei Leukämie zu sprechen, da die Erfolge dieser Therapie bei echter Sarkomatose so ziemlich gleich Null sind, nach Krause sogar schädlich wirken, während bei der Leukämie nicht nur die zirkulierenden Leukocyten in ihrer Gesamtzahl enorm verringert werden, sondern gerade die atypischen Formen, und zwar in ganz gleicher Weise die gemischtzelligen (myeloiden) wie die lymphoiden zugrunde gehen, während die normalen Typen allmählich in immer stärkerem Maße prävalieren. Daß es sich hier nicht nur um erhöhten Leukocytenzerfall in der Zirkulation handelt, beweisen die enormen Verkleinerungen der Milz nach der Bestrah-

lung und die schon jetzt zu konstatierenden langen Nachwirkungen der Bestrahlungen deuten im Verein mit den Tierexperimenten (s. S. 199) darauf hin, daß auch im Marke einfache regressive Gewebsveränderungen genügen, um das ganze leukämische Krankheitsbild, einschließlich Anämie, Kachexie, Blutungen usw. zum Schwinden zu bringen. Ob für immer, ist eine heute noch nicht zu beantwortende Frage, immerhin genügen schon die bisherigen Beobachtungen, um die Annahme einer sarkomatösen Grundlage zu widerlegen und um zu zeigen, daß die oben zitierten Versuche rein anatomischer Definition und einer allzu subtilen Differenzierung der leukämischen Zelltypen sich kaum von Nutzen für die klinische Auffassung erweisen dürften, da gerade diese therapeutischen Ergebnisse durchaus im Sinne der von mir vertretenen einheitlichen Auffassung der leukämischen Erkrankungen, gleichgültig ob die Zelltypen im Blute differieren, sprechen.

Merkwürdigerweise schließt sich A. Wolff neuerdings trotz dieser Erfahrungen der älteren Anschauung von Bisiadecki usw. an, daß eine primäre Erkrankung des Blutes, bestehend in vermehrtem Leukocytenuntergang (Leukolyse) und vielleicht bedingt durch Parasiten, der Krankheit zugrunde liege. Er schließt dies aus den so oft zu beobachtenden Leukocytentrümmern und warnt auf Grund dieser Anschauung vor der Anwendung der Röntgenstrahlen!

Die meisten neueren Autoren schließen sich der Ansicht an, daß auch die sog. lymphatischen Leukämien primär im Knochenmarke entstehen, so z. B. Zinkeisen, Kelly, Churchill. Ferner finden auch die oben zitierten Beobachtungen über gemischtzelligen Blutbefund bei akuter Leukämie weitere Bestätigungen an der Hand gleichartiger Fälle durch Billings und Capps, Gordinier, Stewart und Campbell, Weber, Pfannkuch.

Andererseits ist es von Interesse, daß auch bei lymphoidem Blutbefunde Erythroblasten in der Zirkulation beobachtet worden sind, so von Rivet, welcher bei zwei Fällen 1,3—2% Erythroblasten neben den lymphoiden Leukocyten zählte.

Nicht ganz selten sind die Fälle von myeloider (gemischtzelliger) Leukämie, bei welcher die von Ehrlich als charakteristisch angesehene relative und absolute Vermehrung der Eosinophilen und Mastzellen fehlt. Diese Fälle werden von H. Hirschfeld als „atypische“ myeloide Leukämien hervorgehoben. Sie bestätigen meiner Ansicht nach nur die mehrfach betonte Tatsache, daß bestimmte allgemeingültige Regeln für die Zusammensetzung des leukämischen Blutes nicht aufzustellen sind.

Türk spricht von „submyelämischem“ Blutbefunde bei einem Falle, der relativ geringe Leukocytenzahlen des gemischtzelligen Typus (20—25,000 im Kubikmillimeter) enthielt.

Der Krankheitsverlauf.

Schon oben wurde mehrfach erwähnt, daß der Krankheitsverlauf bei der Leukämie ein sehr verschiedener ist. Erstens unterscheiden sich die akuten Formen durch ihren stürmischen, in kurzer Frist zum Tode führenden Verlauf von den chronischen, und auch unter diesen ist die Verlaufsweise eine sehr verschiedene.

Da es gerade bei den chronischen Formen objektiv meist gar nicht möglich ist, den Beginn des Leidens festzustellen, so ist man auf die Angaben der Kranken angewiesen und kann dann schätzungsweise nach dem ersten Auftreten von Symptomen seitens des Milztumors oder der Drüsenschwellungen den Anfang der Krankheit datieren, wobei natürlich Fehler sehr leicht vorkommen können.

Die mittlere Dauer der chronischen Leukämie dürfte auf 2—4 Jahre zu schätzen sein, die längste, mir bekannt gewordene Dauer der Krankheit betrug ca. 10 Jahre.

Der Verlauf des Leidens richtet sich bei den chronischen Formen zum Teil nach den äußeren Verhältnissen der Kranken, denn man kann oft beobachten, daß bei völliger Enthaltung von körperlicher und geistiger Tätigkeit, bei Aufenthalt in einem milden und gesunden Klima, bei guter Pflege und Ernährung und schließlich auch infolge der weiter unten zu besprechenden medikamentösen Therapie der Verlauf der Krankheit ein verhältnismäßig gutartiger und langdauernder ist, während Leukämische, die trotz ihres Leidens einem anstrengenden Berufe obliegen, meist schnell kachektisch werden.

Es wurde ferner bei Besprechung der Ergebnisse der Stoffwechseluntersuchungen bereits erwähnt, daß bei Leukämischen oft Remissionen in dem ganzen Krankheitsbilde vorkommen, Perioden, wo sogar ein Stickstoffansatz erzielt wird, die progrediente Kachexie also augenscheinlich einen Stillstand erleidet.

Änderungen des Blutbefundes kommen im Verlauf der Leukämie sehr häufig zur Beobachtung. Schon bei der häufigsten Form, der gemischtzelligen Leukämie, sind Änderungen der Gesamtzahl der Leukocyten, sowie auch der Prozentzahlen der einzelnen Formen etwas ganz Gewöhnliches. Wieweit in jedem einzelnen Falle z. B. eine stärkere Beteiligung des lymphatischen Apparates anzuschuldigen ist, wenn Vermehrungen der Lymphocyten auftreten, oder stärkere Proliferationen im Marke bei Vermehrung der granulierten Formen, entzieht sich völlig unserer Beurteilung, da wir schon oben sahen, daß im Marke stellenweise große Anhäufungen von granulierten und an anderer Stelle wieder von homogenen Zellen gefunden werden, und da die Be-

dingungen für die Einschwemmung der verschiedenen Markzellenformen in das Blut verschieden sein können.

Über ein stärkeres Hervortreten der großen mononukleären, aus dem Marke stammenden Formen, gegenüber den anfangs stark vermehrten kleinen Lymphocyten bei Rückbildung der geschwollenen Lymphdrüsen habe ich oben berichtet.

Van der Wey beschreibt, daß sich das gewöhnliche gemischtzellige Blutbild bei einem jungen Manne mit chronischer Leukämie plötzlich unter Fieber, hämorrhagischer Diathese und Prostration derartig änderte, daß der lymphoide Typus mit fast ausschließlichem Auftreten von einkernigen homogenen Zellen im Blutbilde erschien, und unter dieser, bei akuter Leukämie gewöhnlichen Blutveränderung erfolgte nach 6 Wochen der Tod.

Auch die oben zitierte Beobachtung von Reimann zeigt, daß gelegentlich sub finem vitae die mononukleären Formen einseitig vermehrt auftreten können, also eine lymphoide Blutmischung den zuerst vorhandenen gemischtzelligen Befund verdrängen kann.

Am meisten Interesse haben seit längerer Zeit die Änderungen des Blutes Leukämischer infolge **interkurrent auftretender Infektionskrankheiten** erregt.

Die erste derartige Beobachtung wurde von Eisenlohr mitgeteilt, welcher bei einem Falle gemischter Leukämie unter dem Einflusse einer typhusartigen fieberhaften Erkrankung ein Zurückgehen der Milz- und Drüsenanschwellungen konstatierte, während gleichzeitig die Zahl der Leukocyten im Blute fast bis zur Norm zurückkehrte. Bei fortdauerndem Fieber blieb dieser Zustand etwa 14 Tage lang bestehen und ging dann wieder in die ausgesprochenen leukämischen Erscheinungen über.

Heuck fand bei einem Falle von lienaler Leukämie infolge Hinzutretens einer hochfieberhaften eitrigen Pleuritis ein starkes Heruntergehen der Leukocytenzahl, Quincke beobachtete dasselbe infolge des Auftretens einer akuten Miliartuberkulose und Stintzing beim Fortschreiten einer komplizierenden Phthisis.

Kovacz berichtet über einen Fall von lienal-medullärer Leukämie, bei welchem infolge einer interkurrenten Influenza unter Abschwellung des Milztumors eine Abnahme der Leukocyten im ganzen, und zwar der großen, einkernigen Formen eintrat, während die normalen mehrkernigen Formen beträchtlich zunahmen.

G. Dock beobachtete ebenfalls nach Influenza bei einer Frau mit gemischtzelliger Leukämie und sehr großer Milz ein Absinken der Leukocyten von 367000 auf 4775 innerhalb von vier Wochen mit Zurücktreten der atypischen Formen und Verkleinerung der Milz. Zwei

Monate später waren die Leukocyten wieder auf 40 000 und nach einem Jahre auf 461 000 gestiegen.

H. F. Müller und A. Fränkel machten ähnliche Befunde bei interkurrenter Sepsis, und auch hier traten die mehrkernigen Leukocyten gegenüber den atypischen Formen während der Fieberperiode in den Vordergrund.

Im Anschluß an diese Beobachtungen ist zu erwähnen, daß Jacob durch Injektionen von Milzextrakt und Richter von Spermin (Poehl) bei chronischer Leukämie eine Herabsetzung der Leukocytenzahl hervorrufen konnten. Dagegen fanden Richter und Spiro nach intravenöser Injektion von 0,05 gr Zimmtsäure ein Emporschnellen der Leukocytenzahl bei Leukämie, gefolgt von Heruntergehen derselben.

In fast allen diesen Fällen war bemerkenswert, daß mit der Verkleinerung der Drüsen und der Milz erstens eine Abnahme der Gesamtzahl der Leukocyten eintrat, und zweitens unter den so verminderten Zellen die normalen Typen der polynukleären, neutrophilen Zellen prävalierten, so daß sich die Mischungsverhältnisse derjenigen der gewöhnlichen neutrophilen Leukocytose näherten.

Daß das Verhalten indes bei interkurrenten Infektionen keineswegs gesetzmäßig ist, zeigen eigene Beobachtungen an dem Patienten der Gerhardtschen Klinik, welcher $4^1/_2$ Jahre hindurch das Bild ausgesprochener lymphoider Leukämie zeigte.

Dieser Kranke wurde am 29. März 1893 von einer fibrinösen lobären Pneumonie befallen. Die Zahl der Leukocyten, welche schon in der letzten Zeit vor der Erkrankung niedrig gewesen war, ging beim ersten Einsetzen der Erkrankung noch weiter herunter, stieg dann aber mit der Entfieberung zu einer beträchtlichen Höhe an. Die Formen der Leukocyten, welche — wie oben erwähnt — fast ausschließlich aus verschieden großen, einkernigen unreifen Zellen bestanden, blieben während dieser Zeit dieselben und auch das Verhältnis zu den spärlichen mehrkernigen Formen änderte sich nicht. Mit dem Einsetzen der Pneumonie schien sich die Milz etwas zu verkleinern, doch war diese Erscheinung nur ganz vorübergehend.

Am 22. Juni 1894 wurde diesem Kranken subkutan an einem Oberschenkel 1 ccm Terpentinöl eingespritzt, es entwickelte sich in den nächsten Tagen eine Infiltration mit Übergang in Eiterung, der Abszeß wurde am 30. Juni gespalten, und noch mehrere Wochen hindurch bestand eine starke eitrige Sekretion aus der Inzisionswunde.

Ganz vorübergehend war am 3. Tage nach der Injektion eine starke Abnahme der Leukocyten vorhanden, doch gingen dieselben schon vor der Eröffnung des Abszesses wieder fast bis zur vorherigen Höhe hinauf.

Auch während dieser Zeit trat keine nennenswerte Verschiebung in dem Verhältnis der Einkernigen zu den Mehrkernigen ein.

Eine Erklärung für diese Veränderungen der Blutmischung durch interkurrente Infektionen ist einstweilen um so weniger möglich, als die Veränderungen selbst, wie gezeigt, keineswegs einheitlich sind. Für viele Fälle dürfte die Annahme von A. Fränkel zutreffen, daß

die Verringerung der Leukocytenzahl durch einen gesteigerten Zerfall der Leukocyten infolge der Wirksamkeit der infektiösen Stoffe zustande kommt, zumal dieser Autor im Anschlusse an den gesteigerten Zellzerfall eine sehr beträchtliche Steigerung der Harnsäureausscheidung beobachtete. Auch die Verschlechterung des Allgemeinbefindens kurz nach diesem vermehrten Leukocytenzerfall bezieht Fränkel auf eine Fermentintoxikation infolge dieses vermehrten Zellunterganges.

H. F. Müller sprach die Ansicht aus, daß durch Infektionskrankheiten das leukämische Blut eine „Umstimmung" erfahre und seine Zusammensetzung ändere und Körmöczi (2) nimmt an, daß zum Teil durch die infektiösen Stoffe ein Gewebszerfall mit Verminderung der Leukocyten und Verkleinerung der Drüsen und Milz eintrete, zum Teil durch spezifische Wirkungen polynukleäre neutrophile Leukocyten vermehrt in das Blut gelockt würden.

Hält man die Tatsache des gesteigerten Leukocytenzerfalles infolge der Wirksamkeit der infektiösen Stoffe, zumal bei den großen einkernigen sehr fragilen Zellen, als erwiesen fest, so ist das Prävalieren der polynukleären Neutrophilen als eine interkurrente neutrophile Leukocytose aufzufassen, und wir begegnen hier denselben Schwierigkeiten in der Erklärung dieses Symptoms, die wir im Kapitel der Leukocytose ausführlich erörtert haben.

Von praktischer, d. h. therapeutischer Bedeutung haben sich alle diese Beobachtungen nicht, wie man eine Zeitlang hoffte, erwiesen, denn ein vollständiges Schwinden des leukämischen Bildes mit folgender Genesung ist auch nach interkurrenter Infektion bisher nicht beobachtet worden. Der einzige, von Kraus mitgeteilte Fall, der durch eine interkurrente Infektionskrankheit vom Autor als „abgeheilt" bezeichnet wird, zeigte tatsächlich nach schwerer Kokken- und Tuberkelinfektion ein Zurückgehen der Leukocyten auf normale Werte, da indes diese „Heilung" der Leukämie kurz vor dem Tode des Patienten eintrat, so ist dieser Fall für die Frage nach der definitiven Beeinflussung des leukämischen Prozesses durch Infektionen nicht wohl zu verwerten.

Schließlich ist noch zu erwähnen, daß auch ohne Infektion eine auffällige Vermehrung der polynukleären Neutrophilen gegenüber den Einkernigen vorkommen kann, wie von Hirschlaff berichtet wurde, ein Vorkommnis, das bei der Diagnose unter Umständen Schwierigkeiten bereiten kann.

Ein Übergang des leukämischen Krankheitsbildes in eine andere Form schwerer Bluterkrankung und auch der umgekehrte Fall ist beobachtet worden.

C. Gerhardt beobachtete bei einem Leukämischen, dessen Blut ein Verhältnis der farblosen zu den roten Blutkörperchen wie 1 : 3 darbot, ein rapides Schwinden der Leukocyten innerhalb von drei Tagen, worauf das Bild der perniciösen Anämie an Stelle der Leukämie trat. Litten (1) beschreibt einen Fall, bei dem sich auf der Basis einer perniciösen Anämie vier Tage vor dem Tode das Bild einer akuten Leukämie entwickelte.

Bezüglich des Überganges von Pseudoleukämie in Leukämie verweise ich auf das nächste Kapitel.

Die Diagnose.

Wie schon mehrfach erwähnt wurde, bleibt die allmählich sich entwickelnde Leukämie in den meisten Fällen anfangs unentdeckt, da erstens die subjektiven Beschwerden der Kranken gering, und zweitens die Symptome manchmal so unbestimmt sind, daß an das Bestehen einer so schweren Blutkrankheit gar nicht gedacht wird.

Es muß aber ausdrücklich darauf hingewiesen werden, daß gerade diese schwerste Blutkrankheit selbst in vorgeschrittenen Fällen oft keineswegs zu einer auffälligen Blässe der Haut und Schleimhäute führt, die bei der perniciösen Anämie und der Chlorose so sehr im Vordergrunde der Erscheinungen steht, daß auf den ersten Blick an dem Vorhandensein einer schweren Blutveränderung nicht gezweifelt werden kann. Der Leukämische kann bis gegen Ende seines Lebens eine verhältnismäßig gute Färbung der äußeren Haut zeigen, trotzdem in seinem Blute die roten Zellen von den weißen förmlich überwuchert sind.

Gerade dieser Mangel äußerer „anämischer“ Erscheinungen dürfte schuld daran sein, daß die so einfache Blutuntersuchung in manchen Fällen unterlassen wird, und ich halte es daher für wichtig, auf diese Inkongruenz zwischen Schwere der Blutveränderung und äußerer Hautfärbung aufmerksam zu machen.

Am ehesten pflegen die Schwellungen der Milz und der Drüsen den Verdacht auf das Bestehen einer Leukämie zu lenken, und durch das Auftreten von Blutungen wird dieser Verdacht wesentlich bestärkt. Da sich nun die ersten Zeichen hämorrhagischer Diathese häufig an den Gefäßen der Retina nachweisen lassen, so ist die Benutzung des Augenspiegels für alle derartigen zweifelhaften Erkrankungen auf das dringendste anzuraten. Auf die große Bedeutung der skorbutischen Erscheinungen wurde oben bereits hingewiesen.

Den Schlußstein in der Diagnose der Leukämie bildet unzweifelhaft der Blutbefund. In erster Linie muß es sich darum handeln, festzustellen, ob überhaupt eine Leukämie vorliegt, oder ob die

etwa vorhandene Leukocytenvermehrung auf einer symptomatischen Leukocytose beruht, eine Frage, deren Bedeutung für die ganze Beurteilung des Krankheitsfalles naturgemäß eine sehr hohe ist.

Für diese wichtigste differentialdiagnostische Frage dienen als Anhaltepunkte folgende Tatsachen.

1. Die Zahl der Leukocyten ist nur dann ohne weiteres ausschlaggebend, wenn sehr starke Vermehrungen zu mehreren Hunderttausenden vorhanden sind und das ganze Gesichtsfeld demgemäß mit Leukocyten überschwemmt ist, ein Verhältnis das bei Leukocytose nicht vorkommt.
2. Bei geringeren Zahlenwerten etwa von 50—100000 im Kubikmillimeter sind die Zahlen allein nicht das Entscheidende.
3. Die Verhältniszahlen der weißen zu den roten Zellen, die beim Gesunden sich wie 1 : 600 verhalten, sind ebenfalls nicht ausschlaggebend für die Diagnose, da bei schwerer Zerstörung von roten Zellen mit starker Leukocytose ähnliche Verhältniszahlen auftreten können wie bei Leukämie.
4. Die einzige wirklich sichere Entscheidung liefert die morphologische Untersuchung der Leukocyten, welche bei Leukämie einen „atypischen Zellbefund“ ergibt im Gegensatze zu den Zellbefunden bei Leukocytose.

Am leichtesten ist die Diagnose bei den Leukämien mit gemischtzelligem Befunde, da alle hier vorkommenden atypischen Zellen, wie die einkernigen großen Homogenen, die einkernigen Neutrophilen und Eosinophilen im leukocytotischen Blute höchstens einmal als vereinzelte Raritäten vorkommen. Nur bei kleinen Kindern kommen sie gelegentlich vermehrt vor, doch treten sie auch hier bei einfachen Leukocytosen niemals in der Massenhaftigkeit auf, wie bei Leukämie.

Einige Schwierigkeiten können diejenigen Fälle bereiten, bei denen die polynukleären Neutrophilen gelegentlich stärker vermehrt erscheinen. Von vornherein ist daran festzuhalten, daß es eine Leukämie mit ausschließlicher Vermehrung der normalen neutrophilen Typen, zu denen dann auch noch eine gewisse Quote von Lymphocyten käme, nicht gibt.

Wo derartige Beobachtungen gemacht werden, handelt es sich entweder um hochgradige Leukocytose, oder um das Ereignis, das im vorangehenden Abschnitte geschildert wurde, nämlich, daß durch irgend welche Einflüsse eine neutrophile Leukocytose zu dem leukämischen Blutbilde hinzugetreten ist. Ich möchte hier ausdrücklich darauf hinweisen, wie im Kapitel „Leukocytose“ ausführlicher geschildert wurde,

daß diese neutrophilen leukocytotischen Zellen nach der Ansicht vieler Autoren keineswegs dem Knochenmarke allein entstammen, sondern zum Teil aus einkernigen Vorstufen (Lymphocyten), zum Teil in den entzündeten Geweben selbst gebildet werden können, so daß man aus dem Auftreten zahlreicher polynukleärer Neutrophilen im leukämischen Blute keineswegs ohne weiteres den Schluß ziehen darf, daß nunmehr im Marke eine Wucherung normaler reifer Leukocyten stattfindet.

Nach allem Vorangegangenen ist nicht daran zu zweifeln, daß das Wesen der Leukämie in einer pathologisch gesteigerten Proliferation der verschiedenen Entwicklungsformen der Markleukocyten besteht, infolgederen teils solche Elemente in das Blut eingeschwemmt werden, welche physiologisch gar nicht darin vertreten sind, oder ein Übermaß von solchen Formen, die physiologisch sicher nur in geringer Menge aus dem Marke in das Blut gelangen, wie die lymphocytenähnlichen Zellen.

Es ist deshalb neben der starken Vermehrung der Leukocyten die Atypie dieser Zellen das wichtigste Zeichen der leukämischen Blutmischung, denn auch die Zusammensetzung des lymphoiden Blutes mit 80—90% lymphocytenähnlichen Zellen ist durchaus atypisch, und es ist kaum zu denken, daß es eine Leukämie geben könne, bei der dauernd nur reife Produkte der Markzellenbildung, d. h. polynukleäre granulierte Zellen in das Blut gelangen sollten, vielmehr widerspricht das direkt dem Wesen des ganzen pathologischen Prozesses der gesteigerten Proliferation der Markzellen.

Mir selbst sind mehrfach chronische gemischtzellige Leukämien mit hohem Gehalte an polynukleären Neutrophilen vorgekommen, aber stets fanden sich daneben einkernige Granulierte und große Homogene in solcher Zahl, daß auch hier ein exquisit atypisches Blutbild vorlag.

Die einzigen reellen Schwierigkeiten können bei lymphoidem Blutbefunde entstehen, wenn die Zahl der Zellen nicht so besonders hoch, vielleicht um 40—60 Tausend ist, und vorzugsweise die kleinen Lymphocytenformen vertreten sind. Wenn es sich hierbei um Menschen mit multiplen Drüsenschwellungen handelt, so kann die Frage entstehen, ob es sich hierbei nur um eine Pseudoleukämie handelt, oder ob eine lymphoide Leukämie vorliegt. Diese Frage ist um so berechtigter, als hin und wieder Übergänge der ersteren in die zweite Krankheit vorkommen, ein Ereignis, das uns im nächsten Kapitel ausführlicher beschäftigen wird.

Entscheidend für diese Frage ist die fortlaufende Beobachtung des Blutbefundes, da bei Pseudoleukämie hohe Leukocytenzahlen nicht dauernd vorkommen, so daß aus dem Konstantbleiben der Leukocytenvermehrung resp. weiterer Steigerung der Zahl und aus dem Hinzu-

treten solcher Formen, die auf das Knochenmark als Ursprung hindeuten, die Diagnose der lymphoiden Leukämie in solchen Fällen gesichert wird.

Eine topische Diagnose der Leukämie aus dem Blutbefunde zu stellen, wie dies früher geschah, indem man annahm, daß die Myelocyten- und eosinophile Zellvermehrung, sowie die Erythroblasten auf eine Erkrankung des Markes hinwiesen, während die einkernigen Formen auf das lymphatische System bezogen wurden, ist nach dem heutigen Stande der Kenntnisse nicht mehr angängig, da erstens das Mark in jedem Falle erkrankt ist und ferner auch eine gewisse Quote der früher den Lymphdrüsen zugeschriebenen Zellen sicher im Marke entsteht.

Die Prognose.

Die Aussichten für eine Heilung der leukämischen Erkrankungen sind heute nicht mehr so absolut ungünstig, wie noch vor wenig Jahren, doch ist auch heute noch das ganze Krankheitsbild als ein ungemein schweres anzusehen und aus diesem Grunde besitzt die sichere Diagnosenstellung eine ganz besondere Tragweite.

Die ungünstigste Prognose bieten, wie wir sahen, die akuten Leukämien, die ohne jede Ausnahme in so bösartiger Weise und so völlig reaktionslos gegenüber jeder Therapie das menschliche Leben vernichten, daß ihnen in der ganzen Pathologie kaum ein Krankheitsprozeß von gleicher Schwere an die Seite zu stellen ist.

Bei der Beurteilung der chronischen Leukämie kommt es für die Frage nach der voraussichtlichen Dauer des Leidens in erster Linie auf den allgemeinen Kräftezustand an, da gut genährte und gepflegte Leukämische auch bei ziemlich starken Blutveränderungen sich jahrelang in verhältnismäßig gutem Befinden erhalten können.

Prognostisch ungünstig sind alle Zeichen, welche auf fortschreitende Kachexie deuten, wie Blutungen, Fieber, Albuminurie, Ödeme, Zunahme der Dyspnoë und Kraftlosigkeit usw.

Diesen Erscheinungen gegenüber fallen die Veränderungen des Blutes weniger ins Gewicht, obwohl es ohne weiteres klar ist, daß eine immer mehr steigende Vermehrung der Leukocyten und dabei sinkende Zahl der Erythrocyten von durchaus ungünstiger Bedeutung sind.

Sind also zunehmende Vermehrung der Leukocyten und Verminderung der roten Zellen ganz eindeutige Zeichen von Verschlechterung, so kann man das Gegenteil bei Verringerung der Leukocytenzahl nicht ohne weiteres annehmen, denn es kommen im Verlaufe chronischer Leukämien Perioden verringerten Leukocytengehaltes vor, in denen eher eine Verschlechterung des Allgemeinbefindens zu konstatieren ist, und

es ist in solchen Zeiten nicht unwahrscheinlich, daß lediglich durch stärkeren Leukocytenzerfall im zirkulierenden Blute infolge irgend einer Schädlichkeit eine Verringerung der zirkulierenden Zellen eingetreten ist, ohne daß die leukämische Proliferation selbst irgendwie schwächer geworden wäre.

Nach der Morphologie der Zellen selbst ist die Prognose nicht zu stellen, denn wenn auch die lymphoiden Formen häufig akut und bösartig verlaufen, so gibt es doch hier ebenso wie bei den gemischtzelligen Formen eminent chronische Verlaufsweisen, und es lassen sich daher keine allgemeinen prognostischen Schlüsse aus diesen Befunden ableiten.

Die Therapie.

Die Behandlung der Leukämie zeigt seit kurzem nicht mehr das trostlose Bild völliger Aussichtslosigkeit, sondern es hat sich ein Weg gezeigt, auf dem in verhältnismäßig unschädlicher Weise gegenüber der erwähnten künstlichen Erzeugung von Infektionszuständen eine Verminderung und sogar ein Verschwinden der pathologischen Leukocytenformen im Blute unter gleichzeitigem Zurückgehen der allgemeinen Krankheitserscheinungen sich erreichen läßt. Diesen Weg haben nicht die verfeinerten histologischen Forschungsergebnisse der letzten Jahre eröffnet, es sind auch, wie wir sahen, keine Entdeckungen auf dem ätiologischen Gebiete in neuester Zeit hervorgetreten, welche der Therapie als Wegweiser zu dienen vermöchten, und schließlich sind es am allerwenigsten gewisse neuere Anschauungen über das Wesen dieser Krankheit gewesen, welche Licht auf die einzuschlagende Bahn der Therapie geworfen hätten, denn unzweifelhaft kann z. B. die erwähnte Auffassung der Leukämie als einer Sarkomatose nicht ermutigend für therapeutische Bestrebungen wirken.

Es ist hier vielmehr wie so oft durch einfache Empirie eine Therapie angebahnt worden, welche nicht nur günstige Aussichten für die Herstellung der Kranken bietet, sondern nicht minder durch ihre interessanten Wirkungserscheinungen im Blute und den blutbildenden Organen eine große Bedeutung besitzt.

Es ist anscheinend nicht das Verdienst eines einzelnen Mannes, dem wir diesen Fortschritt verdanken, sondern verschiedene amerikanische Ärzte haben, vom Jahre 1902 angefangen, kurz hintereinander und anscheinend unabhängig voneinander Beobachtungen über die Wirkung der Röntgenstrahlen bei Leukämie publiziert, welche in kurzer Frist eine große Zahl von Nachprüfungen hervorgerufen haben.

Die ersten Veröffentlichungen auf diesem Gebiete rühren von Childs, Dunn, Hett, Williams, Pusey und sodann von Senn her, dessen

erste Arbeit aus dem Jahre 1903 den Vorzug hatte, mit großer Schnelligkeit durch Referate weithin bekannt zu werden, so daß unrichtigerweise diese neue Therapie bislang zumeist auf Senn allein als ihren Begründer zurückgeführt wird.

In der Folgezeit sind zahlreiche Beobachtungen über die Wirkung der Röntgenstrahlen bei Leukämie von Ahrens, Bryant und Crane, Bangor, Krone, Fried, Cahen, E. Grawitz, Joachim und Kurpjuweit, ferner von Debove, Aubertin und Beaujard, Müller und Respinger, Ledingham und Mc Kerron, Arneth, P. Krause, Schleip und Hildebrandt u. a. m. publiziert worden, so daß zurzeit bereits ein ziemlich großes, aber zur definitiven Lösung vieler wichtiger Fragen noch keineswegs ausreichendes Beobachtungsmaterial vorliegt.

Schon im Kapitel „Leukocytose“ (S. 198) wurden die neuesten experimentellen Beobachtungen von Heineke sowie von Helber und Linser über die Wirkungsweise der Röntgenstrahlen auf das Blut und blutbildende Organe erwähnt, aus denen hervorgeht, daß anscheinend sowohl im zirkulierenden Blute selbst durch Bildung eines Leukotoxins (Linser und Helber) eine Auflösung der Leukocyten auftritt, als auch im Knochenmark eine ausgedehnte Zerstörung der farblosen Zellen bis zu ihrer völligen Vernichtung durch die Strahlenwirkung erzielt wird. Dabei ist es anscheinend gleichgültig, ob die Strahlen auf die Knochen direkt oder auf den Gesamtkörper gerichtet werden. Bei allen Untersuchungen hat sich erwiesen, daß die Lymphocyten zuerst zerfallen und die granulierten Zellen resistenter sind.

Die Erfolge der Bestrahlung bei Leukämie deuten nun ebenfalls darauf hin, daß die Zerstörung der pathologisch proliferierten und ins Blut ausgeschwemmten Leukocyten teils in der Zirkulation selbst, teils im Knochenmarke und wohl auch in der Milz und in den Lymphdrüsen erfolgt.

Für die erstere Annahme spricht die von mir gefundene Tatsache, daß die Leukocyten (bei einem Falle von lymphoider Leukämie) nach einigen Bestrahlungen ihre normale Resistenz gegen hypisotonische Kochsalzlösungen auffällig verringert zeigten, für die zweite Annahme scheinen mir die bis jetzt bekannt gewordenen, zum Teil lange Zeit anhaltenden Besserungen des Blutbefundes und auch die auffälligen Verkleinerungen der Milz und der Lymphdrüsen zu sprechen, welche darauf hindeuten, daß in diesen Bildungsstätten eine nachhaltige Zerstörung der Matrix der Leukocyten eingetreten ist.

Andererseits darf man, wie Arneth treffend bemerkt, die Wirkungsweise der X-Strahlen vom gesunden Tierorganismus nicht ohne weiteres auf den menschlichen leukämischen Organismus übertragen,

und es bleiben die Ergebnisse von Obduktionen bei Leukämischen abzuwarten, welche in dieser Weise behandelt worden sind.

Soviel sich bis jetzt urteilen läßt, treten die Verminderungen der Zahl der Leukocyten im leukämischen Blute bei der weitaus größten Mehrzahl der Fälle sowohl von gemischtzelliger wie von lymphoider Blutbeschaffenheit ein. Mißerfolge dürften vielleicht zum Teil auf nicht genügend erprobter Technik in der Applikation der Strahlen beruhen.

Nach Aubertin und Beaujard, sowie nach Müller und Respinger treten in den ersten Stunden nach den Bestrahlungen reaktive Vermehrungen der Leukocyten bis zu 70% ein, bei den späteren Bestrahlungen tritt dies nicht mehr so deutlich hervor. Schleip und Hildebrandt fanden reaktive Temperaturerhöhungen nach den Bestrahlungen bis zu 39° C. Dieselben Autoren untersuchten die Ausscheidung von Harnstoff, Harnsäure und Purinbasen im Gefolge der Strahleneinwirkung, doch ergab sich kein ganz bestimmtes charakteristisches Verhalten dieser Werte.

Von den Leukocytenformen gehen anscheinend auch bei Leukämie zuerst die lymphoiden Formen zugrunde, später die granulierten.

Nach Herz, Schenk, Joachim und Kurpjuweit verändern sich bei Lymphämie die Prozentverhältnisse der Leukocyten nicht, dagegen trat dies aber bei einem Falle meiner eigenen Beobachtung in ausgesprochener Weise ein, indem die anfangs massenhaften Lymphocyten vollständig zurücktraten und mit zunehmender Besserung sukzessive die polynukleären Neutrophilen überwogen. Bei den gemischtzelligen Formen scheinen die pathologischen Typen in verschiedenem Maße und Prozentverhältnis allmählich im Laufe der Bestrahlung abzunehmen und die normalen Formen im gleichen Maße zuzunehmen. Kleine Verschiedenheiten in bezug auf primäres Schwinden dieser oder jener atypischen Form scheinen in allen Fällen vorzukommen.

Das Stadium der Erkrankung scheint mir keinen prinzipiellen Einfluß auf den Erfolg dieser Therapie zu haben, denn ich habe zwei Kranke beobachtet, welche sich in derartig extremen Zuständen von Kachexie, Anämie, Ödemen und Herzschwäche befanden, dabei in vorgerücktem Alter standen, so daß ich selbst in beiden Fällen die Bestrahlungen für aussichtslos hielt. Gerade diese beiden Kranken haben nun die allergünstigsten Erfolge gezeigt, der eine befindet sich noch in der Beobachtung, die Krankheitsgeschichte des anderen lasse ich in aller Kürze folgen.

Ein 56 Jahre alter Herr kam im Oktober 1904 von auswärts hierher mit hochgradiger Blässe, starken Ödemen des Leibes und der Beine, sehr abgemagert und dyspnoisch. Schon seit längerer Zeit war Leukämie bei ihm festgestellt worden. Ich

fand in seinem Blute 1 Mill. roter, 1,25 Mill. weißer Blutkörperchen, und zwar waren letztere fast ausschließlich kleine und mittelgroße Lymphocyten, ferner fanden sich freie Kerne, dagegen waren granulierte Formen fast gar nicht vorhanden.

Obwohl der ganze Status des Kranken fast aussichtslos erschien, wurde doch mit den Bestrahlungen begonnen, und nach etwa 20 Sitzungen hatte sich das Allgemeinbefinden in der erfreulichsten Weise gebessert, die Ödeme waren geschwunden, die Herzkraft war gesteigert, der Appetit besser, und die Leukocyten gingen auf 8000 im Kubikmillimeter zurück. Gleichzeitig traten die großen Lymphocytenformen, sowie auch die freien Kerne vollständig zurück, die polynukleären Neutrophilen wurden zahlreicher, und schließlich, nachdem weiterhin noch mehrfache Bestrahlungen stattgefunden hatten, stellte sich ein völlig normales Blutbild her, welches ich bis zum Sommer 1905 laufend kontrollieren konnte.

Im Juni traten heftige exsudative hämorrhagische Pleuritiden auf, welche fünfmalige Entleerungen durch Punktion nötig machten, so daß Patient aufs äußerste geschwächt war. Es wurde darauf wieder mit den Röntgenbestrahlungen angefangen, worauf sofort wieder eine auffällige Besserung eintrat, so daß Patient täglich größere Spaziergänge machen und auch geistig arbeiten konnte. Dieser vortreffliche Zustand hat bei wöchentlich einmaliger Bestrahlung bis Januar 1906 angehalten, so daß seit dem Beginn der Behandlung ca. 15 Monate verflossen sind. Der Blutbefund ist jetzt völlig normal.

Zur Technik dieser Therapie gibt Herr Kollege Dr. Levy-Dorn, unter dessen spezieller Therapie die Mehrzahl meiner eigenen Patienten in ausgezeichneter Weise gebessert wurde, auf meine Bitte folgende Anweisung für die Applikation der Strahlen:

Die Röntgenstrahlen haben bei der Therapie der Blutkrankheiten die doppelte Aufgabe, erstens mit Schonung der Haut die blutbereitenden Organe und zweitens das kreisende Blut selbst in möglichster Ausdehnung zu treffen und zu verbessern.

Die Wirkung in die Tiefe wird am besten erreicht, indem man Strahlen von möglichst großer Durchdringungskraft und einem großen Abstande des Strahlenherdes von der Haut wählt. Die Schonung der Haut kann unter anderem auch dadurch vermehrt werden, daß man die inneren Organe von verschiedenen Stellen aus in Angriff nimmt. Der Aufgabe, möglichst viele Strahlen in den Körper und damit in das Blut zu leiten, wird nicht allein dadurch genügt, daß man die Intensität der Strahlen steigert, sondern auch, worauf merkwürdigerweise bisher nicht geachtet wurde, indem man die Bestrahlungsfläche vergrößert.

Die von mir in der Praxis bewährt gefundene Methode ist folgende: Die Entfernung der Röntgenröhre (Antikathode) von der Haut beträgt je nach der Leistungsfähigkeit des Instrumentariums und dem Umfange der Bestrahlungsfläche 25—50 cm.

Die Bestrahlungsfläche ist möglichst groß zu wählen, ihre Form ist am Rumpfe ebenso breit, wie lang, an den Extremitäten länger als breit. Das Rohr steht über dem Schnittpunkte der Diagonalen, der Durchmesser des Bestrahlungsfeldes beträgt 20—30 cm.

Die in jeder Sitzung verabfolgte Dosis beträgt etwa ein Siebentel des zulässigen Maximums, d. h. erst die siebenfache Menge würde eine Dermatitis ersten Grades hervorrufen. Nach dem Holzknechtschen Chromoradiometer handelt es sich dabei um $\frac{4-5}{7} H$ (Holzknechtsche Einheiten). Die Messung selbst kann jeder

nach der ihm geläufigen Methode vornehmen. Maßgebend ist aber dafür die kürzeste Entfernung der Antikathode von der Haut.

Die verabfolgten Strahlen sind mittelhart (Nr. 10 und mehr nach dem Kryphoradiometer von Wehnelt).

Die Zahl der Sitzungen für jede bestrahlte Fläche übersteigt gewöhnlich nicht sechs, und zwar meist jeden zweiten Tag, mit je 10 Minuten Bestrahlungsdauer.

Aus eigener Beobachtung kann ich über sechs Fälle von Leukämie, darunter zwei mit lymphoidem, vier mit gemischtzelligem Blutbefunde berichten, welche sämtlich in ausgezeichneter Weise auf die Bestrahlungen reagierten, indem der Blutbefund und das Allgemeinbefinden sich besserten, die Milzschwellungen zurückgingen, das Körpergewicht zunahm. Ein Versagen der Strahlenwirkung trat in keinem Falle ein.

Über die Dauererfolge dieser Therapie läßt sich natürlich bei der Kürze der zur Beobachtung bisher verflossenen Zeit kein Urteil abgeben, es ist aber sicher nicht richtig, wie Debove meint, daß die Behandlung nichts nütze, da alle Fälle rezidiviert seien und der tödliche Ausgang stets darauf eingetreten sei. Dem widerspricht z. B. der mitgeteilte Fall meiner Beobachtung und vor allem die erst in letzter Zeit von mir gemachte Erfahrung bei einer älteren Frau, welche im Sommer 1905 zwar mit Röntgenstrahlen gebessert, deren Blut aber nicht völlig normal geworden war, worauf nach einigen Monaten ein schweres Rezidiv mit allgemeiner Kachexie und vermehrter Wucherung der lymphoiden Blutzellen folgte.

Dieses Rezidiv ist durch erneute Bestrahlungen aufs günstigste sowohl in bezug auf das Blut wie auf das Allgemeinbefinden beeinflußt worden.

Es liegt darum durchaus kein Grund vor, wegen des Auftretens von Rezidiven die ganze Behandlungsweise abfällig zu beurteilen, sondern es empfiehlt sich, einen Leukämischen, der mit dieser Therapie gebessert ist, dauernd in gewissen Zwischenräumen auf die Beschaffenheit seines Blutes zu kontrollieren, und bei jeder Verschlechterung des Leukocytenbefundes durch neue Bestrahlungen einzugreifen, bevor wieder das Allgemeinbefinden gelitten hat.

In einigen Jahren wird sich, wenn diese Vorsichtsmaßregel befolgt wird, ein sicheres Urteil darüber gewinnen lassen, ob und unter welchen Spezialmaßregeln eine wirkliche Heilung der Leukämie zu erzielen ist.

Schon heute halte ich es nicht für richtig, die Bestrahlungen als einzige therapeutische Maßnahmen anzuwenden, sondern die folgenden allgemeinen therapeutischen Grundsätze, speziell

die Arsenbehandlung müssen auch heute noch gleichzeitig mit aller Sorgfalt befolgt werden.

In erster Linie steht die Sorge für körperliche Ruhe, gute Pflege und geeignete Diät. Schon oben wurde erwähnt, daß die Kachexie viel schneller fortschreitet, wenn Leukämische ihrem Berufe nachgehen, und man sieht öfters beim Beginne einer Krankenhausbehandlung oder auch in der Familie, daß lediglich durch den Übergang von der körperlichen und geistigen Tätigkeit zur völligen Ruhe eine wesentliche Besserung des Allgemeinbefindens erzielt wird.

Besonders in all den Fällen, die schon eine deutliche Abmagerung und sonstige Zeichen der Kachexie aufweisen, empfiehlt sich für den Anfang die volle körperliche Ruhe im Bette.

Gleichzeitig muß durch eine möglichst reichliche und leicht verdauliche Ernährung der allgemeinen Konsumption entgegengewirkt werden, und da Leukämische, wie wir sahen, häufig durchaus imstande sind, leichte Kost zu verdauen und zu assimilieren, so kann man tatsächlich häufig recht beträchtliche Gewichtszunahmen erzielen, die nicht nur auf einer Aufspeicherung von Fett beruhen, sondern mit gesteigerter Kraft und Leistungsfähigkeit einhergehen.

Eine besondere Kostform läßt sich für Leukämische kaum aufstellen, die Kranken müssen vielmehr eine gemischte Nahrung von leicht verdaulichen Eiweißstoffen, Vegetabilien und Fett erhalten, bei der auch ein größeres Milchquantum, wie in allen ähnlichen Krankheitszuständen, von bester Wirkung ist. Bei Appetitmangel und dyspeptischen Beschwerden müssen zunächst, d. h. bevor man eine sonstige medikamentöse Therapie einschlägt, alle zur Beseitigung dieser Beschwerden nötigen Mittel angewandt werden, und besonders für regelmäßige Stuhlentleerung muß in erster Linie gesorgt werden. Da wir ein innerliches Heilmittel gegen Leukämie nicht besitzen, so ist die Hebung des allgemeinen Ernährungszustandes die wichtigste Aufgabe der inneren Therapie.

Der Aufenthalt in einem milden, gesunden Klima, z. B. auf dem Lande, in einem der Mittelgebirge, z. B. im Harz, Thüringer Wald und Schwarzwald, auch an der Riviera und den oberitalischen Seen ist von günstigem Einflusse auf das Allgemeinbefinden, doch muß bei der Wahl derartiger klimatischer Kurorte in erster Linie die Frage nach der Möglichkeit einer guten Verpflegung durch gute Küche ausschlaggebend sein.

Die Einwirkung von Medikamenten auf den Krankheitsverlauf im ganzen und auf die krankhafte Blutmischung im besonderen ist sehr unsicher. Am meisten wurde früher das Chinin gerühmt, welches nach Mosler besonders in den Fällen gute Wirkung (in einem Falle sogar Heilung) erzielen sollte, welche auf der Basis einer chronischen Malaria

entstanden waren, Fälle, die neuerdings, wo die Malaria bei uns so selten geworden ist, keine große Rolle mehr spielen.

Auch Eisen und Arsen sind von Mosler u. a. empfohlen worden und wirken tatsächlich vorübergehend günstig auf das Allgemeinbefinden. Subkutane Arseninjektionen habe ich in den letzten Jahren mehrfach bis zu ziemlich hohen Dosen bei Leukämischen angewandt und hierbei in mehreren Fällen eine sehr günstige Besserung des Allgemeinbefindens, sowie auch Änderungen im Zellbefunde des Blutes gesehen, über die ich mir aber vorläufig noch kein bestimmtes Urteil erlauben kann, da sie nicht in einheitlicher Weise erfolgten.

Ein zeitweises Zurückgehen der Milz- und Drüsenschwellungen im Laufe der Eisen- und Arsentherapie ist oft zu beobachten, am deutlichsten aber fand ich diese Veränderungen mehrmals bei Anwendung großer Dosen von Jod, wobei sich in zwei Fällen ein auffälliges Zurückgehen der Zahl der kleinen Leukocytenformen im Blute beobachten ließ. Ich halte daher Kombinationen von Jod-, Arsen- und Eisenpräparaten, mit medizinfreien Perioden abwechselnd, für geeignet.

Von anderen Medikamenten wurden früher das Eukalyptusöl und Piperin als milzverkleinernde Mittel anempfohlen und wurden zusammen mit Chinin und Wachs als Pillen längere Zeit hindurch genommen. Von Vehsemeyer wurden Darmantiseptika, wie Kreosot usw. empfohlen und dazu Stomachica, wie Tinctura Berberidis vulgaris und Berberinum sulfuricum.

Sauerstoffinhalationen wurden vor einigen Jahren von Sticker, Eikenbusch u. a. eindringend empfohlen, um die Oxydationen zu steigern, sie haben sich indes bei Leukämie keineswegs bewährt.

Durch Transfusionen von gesundem Blute versuchte Mosler eine Besserung der leukämischen Blutveränderungen zu erzielen, und er sah nach Transfusion großer Blutmengen (180 ccm) eine vorübergehende Verkleinerung der Milz und Verringerung der Leukocyten. Indes ließ sich auch durch wiederholte Transfusionen eine Heilung nicht erzielen.

Die vergeblichen Versuche, durch Injektionen von reizenden Stoffen wie Spermin, Zimtsäure, Terpentinöl eine Änderung des Blutbefundes zu bewirken, sind oben bereits erwähnt worden.

Durch äußere Eingriffe versuchte man früher verkleinernd auf die Milz einzuwirken und wandte hierzu die kalte Dusche auf die Milzgegend oder Faradisationen an. Schließlich sind noch die Versuche verschiedener Autoren zu erwähnen, die Leukämie durch **Exstirpation der Milz** operativ zu heilen, Versuche, die nach den heutigen Kenntnissen von dem Wesen der Leukämie schon a priori eher geeignet sein dürften, die Krankheit ungünstig zu beeinflussen. Die ältere Literatur hierüber, welche nur von Todesfällen berichtete, findet sich in dem Werke

von Mosler, die neuere Literatur, welche trotz der verbesserten chirurgischen Technik keine wirklich sicheren Besserungen oder gar Heilungen, sondern in den meisten Fällen eine Beschleunigung des tödlichen Ausganges durch die Operation erkennen läßt, findet sich bei Lindner zusammengestellt, welcher selbst eine große Milz exstirpierte, deren leukämische Natur erst bei resp. nach der Operation festgestellt wurde. Die Kranke blieb am Leben, die Leukämie selbst wurde nicht beeinflußt.

Von A. Plehn wurde ein merkwürdiger Fall vorgestellt, bei dem anscheinend durch Resorption eines intraabdominalen Hämatoms ein völliges Schwinden der pathologischen Blutleukocyten eintrat.

Ganz aussichtslos ist die Therapie der akuten Leukämien, denn nichts vermag den malignen Verlauf dieser Prozesse aufzuhalten, ja selbst eine Beeinflussung der Temperatursteigerungen durch verschiedenartige Antipyretica ist, wie ich mich selbst überzeugt habe, kaum andeutungsweise zu erreichen.

Von keinem der Beobachter, die über diese akuten Formen berichtet haben, ist ein therapeutisches Verfahren mitgeteilt worden, das die Bösartigkeit des Verlaufes dieser Formen zu mildern imstande wäre.

Ältere Literatur.

Arnold. Virch. Arch. Bd. 140. 1895. S. 411.
Askanazy. Virch. Arch. Bd. 137. S. 1 und Dt. med. Wochschr. 1895. Nr. 52.
Bard, L. Lyon médic. 1888. T. VII. S. 239.
Biesiadecki. Wiener med. Jahrbücher. 1876. S. 233.
Bizzozero, J. Virch. Arch. Bd. 99. 1885. S. 378.
Bockendahl u. Landwehr. Virch. Arch. Bd. 84. 1881. S. 561.
Bollinger, O. Virch. Arch. Bd. 59. 1874. S. 341.
Cornil et Ranvier. Manuel d'histologique. II. édit. Paris 1881.
Eichhorst. Virch. Arch. Bd. 130. 1892. S. 365.
Eisenlohr, C. Virch. Arch. Bd. 73. 1878. S. 56.
Fleischer, R. u. Penzoldt, F. Dt. Arch. f. klin. Med. Bd. 26. 1880. S. 368.
Fränkel, A. Über akute Leukämie. Dt. med. Wochenschr. 1895. S. 639.
Friedreich. Virch. Arch. Bd. 12. 1857.
Gerhardt, C. Sitzungsber. d. phys. Gesellsch. zu Würzburg, 19. Mai 1888.
Grawitz, E. Charité-Annalen. Bd. 18. 1893. S. 265.
Greiwe. Berl. klin. Wochenschr. 1892. Nr. 33.
Greene. New-York med. journ. 1888. Febr.
Hayem, G. Du sang. Paris 1889.
Heuck, G. Virch. Arch. Bd. 78. 1879. S. 475.
Hinterberger, A. Dt. Arch. f. klin. Med. Bd. 48. 1891. S. 324.
Hintze. Dt. Arch. f. klin. Med. Bd. 53. 1894. S. 377.
Hochsinger u. Schiff. Vierteljahrsschr. f. Dermat. u. Syph. 1887. S. 779.
Hock, A. u. Schlesinger, H. Beiträge zur Kinderheilkunde. N. F. II. Leipzig u. Wien, F. Deuticke, 1892.
Horbaczewski. Sitzungsbericht d. kais. Akad. d. Wissensch. in Wien. Bd. 100. Abt. III. 1891.

Jacksch, R. v. Klinische Diagnostik. Wien 1893.
Kelsch u. Veillard. Annal. de l'inst. Pasteur. 1890. T. IV. Nr. 5.
Klebs. Eulenburgs Realencyklopädie. I. S. 357. 1. Aufl.
Koettnitz. Berl. klin. Wochenschr. 1890. Nr. 35.
Kolisch u. Stejskal. Zeitschr. f. klin. Med. Bd. 27. 1892.
Kossel. Zeitschr. f. physiol. Chemie. Bd. 7. 1882. S. 22.
Kottmann, A. Inaug.-Diss. Bern 1871.
Kovacz. Wien. klin. Wochenschr. 1893. Nr. 39.
Labadie-Lagrave. Traité des maladies du sang. Paris. S. 335.
Leyden. Dt. med. Wochenschrift. 1891.
Litten, M. 1. Berl. klin. Wochenschr. 1877. S. 257. — 2. Ibidem. 1883. Nr. 27. — 3. Verhandl. d. XI. Kongr. f. inn. Med. Wiesbaden 1892. S. 159.
Löwit, M. 1. Sitzungsber. d. kais. Akad. d. Wiss. Wien. Bd. 95. Jahrg. 1887. III. Abt. S. 227. — 2. Studien zur Physiologie u. Pathologie des Blutes und der Lymphe. Jena 1892. — 3. Centralbl. f. allg. Pathol. 1894. Nr. 19.
Mathes, M. Berl. klin. Wochenschr. 1894. Nr. 23/24.
Mayer, V. Med. Korrespondenzbl. d. württemb. ärztl. Landesv. 1889. Nr. 21—24.
Mayet. Compt. rend. hebd. des séances de l'acad. des sciences. Paris 1888. T. 106. I. S. 762.
Morse. Boston med. and surg. Journ. 1894. Vol. II. S. 133.
Mosler, Fr. Die Pathologie und Therapie der Leukämie. Berlin 1872. Hier findet sich besonders die ältere Literatur ausführlich besprochen.
Mosler, Fr. u. Körner, W. Virch. Arch. Bd. 25. 1862. S. 142.
Müller, H. F. 1. Dt. Arch. f. klin. Med. Bd. 48. 1891. S. 51. — 2. Die Morphologie des leukämischen Blutes und ihre Beziehungen zur Lehre von der Leukämie. Centralbl. f. allg. Pathol. u. path. Anat. 1894.
Nette. Ist Leukämie eine Infektionskrankheit? Diss. Greifswald 1890.
Neumann, E. 1. Arch. f. mikr. Anat. Bd. 2. 1866. S. 507. — 2. Arch. d. Heilk. Bd. XI. 1870. S. 1 ff. — 3. Über myelogene Leukämie. Berl. klin. Wochenschrift. 1878. Nr. 6. — 4. Über Blutregeneration u. Blutbildung. Zeitschr. f. klin. Med. Bd. III. 1881. S. 411. — 5. Notizen zur Pathologie des Blutes. Virch. Arch. B. 116. S. 318.
v. Noorden. Pathologie des Stoffwechsels. 1893. S. 342.
Obrastzow. Dt. med. Wochenschr. 1890. Nr. 50. S. 1150.
Orth. Arbeiten aus dem pathol. Inst. Göttingen 1893. S. 40.
Pawlowsky, A. Dt. med. Wochenschr. 1892. S. 641.
Poehl. Dt. med. Wochenschr. 1895. S. 475.
Ponfick, E. Virch. Arch. Bd. 67. 1876. S. 367.
Quincke. Ref. Münch. med. Wochenschr. 1890. Nr. 1.
Rénaut. Zit. bei H. F. Müller (l. c. Nr. 2).
Richter u. Spiro. Arch. f. exper. Path. u. Ther. Bd. 34. 1894. S. 290.
Rieder, H. Beiträge zur Kenntnis der Leukocytose und verwandter Zustände des Blutes. Leipzig 1892.
Salander u. Hoffsten. Ref. Jahrb. f. Kinderheilk. 1885. S. 202.
Salkowski. Zit. bei Mosler. S. 109.
Salomon. Charité-Annalen. Bd. V. 1878. S. 139.
Scherer. Zit. in Moslers Monographie. S. 108.
Schmidt, M. B. Zieglers Beitr. zur path. Anat. u. allg. Path. Bd. XI. 1891.
Senator. Berl. klin. Wochenschr. 1882, Nr. 35 und ibidem 1890, Nr. 4.
Steinbrügge. Zeitschr. f. Ohrenheilk. 1886. S. 238.

Stilling. Virch. Arch. Bd. 80. 1880. S. 475.
Stintzing. Ref. Münch. med. Wochenschr. 1890. Nr. 1.
Strecker. Zit. bei Mosler. S. 108.
Triconi. Zit. bei Vehsemeyer (s. Lit. 2).
Troje. Berl. klin. Wochenschr. 1892. S. 285 ff.
Uthemann, W. Zur Lehre von der Leukämie. Inaug.-Diss. Berlin 1887.
Vehsemeyer. Münch. med. Wochenschr. 1893. Nr. 30.
Verdelli, Camillo. Centralbl. f. d. med. Wiss. 1893. Nr. 33.
Virchow, R. 1. Weißes Blut. Frorieps N. Notizen 1845. Nov. Nr. 780. — 2. Zur pathologischen Physiologie des Blutes. Die Bedeutung der Milz- u. Lymphdrüsenkrankheiten f. die Blutmischung (Leukämie). Virch. Arch. Bd. 5. 1853. S. 43 ff.
Wertheim, E. Zeitschr. f. Heilk. Bd. XII. 1891.
Westphal, A. Dt. Arch. f. klin. Med. Bd. 47. 1891. S. 614 ff.

Neuere Literatur.

Ahrens. Münch. med. Wochenschr. 1904. S. 24.
Arneth (v. Leube). Dt. Arch. f. klin. Med. Bd. 67. 1901. S. 331.
Arneth. Münch. med. Wochenschr. 1905. Nr. 32—34 und Berl. klin. Wochenschr. 1905. Nr. 38 (Röntgentherapie).
Arnsperger. Endemisches Auftreten von myeloider Leuk. Münch. med. Wochenschr. 1905. Nr. 1.
Aubertin et Beaujard (1). Action des rayons X. La presse méd. 1904. Nr. 67. — (2) Les rayons X et les variations leucoc. des leucémies. Arch. génér. de méd. 1905. Nr. 10.
Banti. Die Leukämien. Centralbl. f. allg. Pathol. Bd. 15. 1904. Nr. 1.
Benda. Makroskop. u. mikroskop. Präparate der ak. Leukämie. Kongr. f. inn. Med. 1897. S. 535.
Billings u. Capps. Amer. Journ. of med. sc. Sept. 1903.
Bloch u. Hirschfeld. Zur Kenntnis der Veränd. am Zentralnervensystem bei der Leukämie. Zeitschr. f. klin. Med. Bd. 39. 1900. S. 32.
Bloch. Centralbl. f. allg. Pathol. 1903. Nr. 12.
Brandenburg s. nächstes Kapitel.
Burkhardt. Dt. med. Wochenschr. 1899. V. S. 9.
de la Camp. Therap. d. Gegenwart. März 1905.
Cassel. Berl. klin. Wochenschr. 1898. Nr. 4.
Childs, Dunn, Hett, Williams zitiert bei Pusey (3).
Churchill. Amer. Journ. of med. sc. Oct. 1904.
Debove. La Leuc. myélogène et son traitement. Gaz des hôp. 1905. S. 1191.
Dennig. Über akute Leukämie. 1900. Nr. 38.
Dock. The prevalence and the diagnosis of leukemia. Philad. med. Journ. 1900. March 31.
Derselbe. Influence of complicating diseases upon Leuk. Amer. Journ. of med. sc. April 1904.
Ebstein. Dt. Arch. f. klin. Med. Bd. 44. 1888.
Ehrlich, Lazarus, Pinkus. Leukämie. In Nothnagels spez. Therapie. Bd. III. T. I. 1901.
Eichhorst. Über Erkrankungen des Nervensystems im Verlaufe der Leukämie. Dt. Arch. f. klin. Med. Bd. 61. 1898. S. 519.
Erben. Zeitschr. f. klin. Med. Bd. 40. 1900. S. 282 und Zeitschr. f. Heilk. Bd. 24. 1903. S. 70.

Fränkel, A. Verhandl. d. Kongr. f. inn. Med. 1897.
Gilbert et Weil. Arch. de méd. expér. et d'anat. path. 1902.
Gordinier. John Hopkins Hosp. Bull. Oct. 1904.
Gumprecht. Leukocytenzerfall im Blute bei Leukämie. Dt. Arch. f. klin. Med. Bd. 57. 1896. S. 523.
Herz. Wien. klin. Wochenschr. 1905. Nr. 8.
Hitschmann u. Lehndorff. Zeitschr. f. Heilk. Bd. 24. 1903. H. 5.
Hirschfeld, H. Atypische myeloide Leuk. Berl. klin. Wochenschr. 1905. Nr. 32.
Hirschlaff. Über Leukämie. Dt. med. Wochenschr. 1898. Nr. 23. V.-B. S. 162.
Joachim u. Kurpjuweit. Dt. med. Wochenschr. 1904. Nr. 49.
Jousset. Pathogénie de la Leuc. myélog. Arch. de méd. expérim. 1905. Nr. 4.
Kelly. Bull. of the Univers. of Pennsylv. Oct. 1903.
Kerschensteiner. Zur Leukanämiefrage. Münch. med. Wochenschr. 1905. Nr. 21.
Körmöczi. 1. Das hämatol. Bild der Lymphämie ohne anat. Befund im Anschluß an schwere Anämie. Dt. med. Wochenschr. 1899. Nr. 15. — 2. Der Einfluß infekt. Krankh. auf die Leukämie. Ibidem. 1899. S. 773.
Kraus. Ein durch eine interkurrente Infektionskrankheit als abgeheilt zu betrachtender Fall von med.-lien. Leuk. Prag. med. Wochenschr. 1899. Nr. 41/42.
Krause, P. Fortschr. auf d. Geb. der Röntgenstrahlen. Bd. 1905. H. 3—5.
Kübler. Ein Fall von akuter Leuk. Dt. militärärztl. Zeitschr. 1900. S. 460.
Ledingham and Mc Kerron. Lancet. 1905. Jan. 14.
v. Leube. Über Leukämie. Deutsche Klinik. 1902. Lief. 42.
Lindner. Dt. Arch. f. klin. Med. Bd. 85. 1905. S. 211.
Lommel. Münch. med. Wochenschr. 1905. Nr. 19.
Löwit (4). Über Leukämie und Leukocytose. 17. Kongr. f. inn. Med. 1899. — (5) Die Leukämie als Protozoëninfektion. Wiesbaden 1900.
Luce. Arch. f. klin. Med. Bd. 77. 1904. S. 215.
Magnus-Levy. Über den Stoffwechsel bei ak. u. chron. Leuk. Virch. Arch. Bd. 152. 1898. H. 1.
Mc Crae. Acute leukaemia in childhood. John Hopk. Hosp. Bull. 1899. Mai.
Meyer u. Eisenreich. Münch. med. Wochenschr. 1905. Nr. 4.
Milchner u. Mosse. Berl. klin. Wochenschr. 1904. Nr. 49.
Minkowski. Über Leukämie u. Leukocytose. 17. Kongr. f. inn. Med. 1899.
Monti u. Berggrün. Die chron. Anämie im Kindesalter. Leipzig 1892.
Müller, W. Über Veränd. d. Nervensystems bei Leukämie. Diss. Berlin 1895.
Müller (Achilles) u. Respinger. Korresp.-Bl. f. Schw. Ärzte. 1905. Nr. 19.
Nauwerk u. Moritz. Atypische Leuk. mit Osteosclerose. Dt. Arch. f. klin. Med. Bd. 84. 1905. S. 558.
Nocard. Zit. bei Weil u. Clerc.
Nonne. Dt. Zeitschr. f. Nervenheilk. Bd. 10. 1897. S. 165.
Osswald. Über akute Leuk. Korresp.-Bl. f. Schw. Ärzte. 1904. Nr. 5.
Pappenheim. Über Lymphämie ohne Lymphdrüsenschwellung. Zeitschr. f. klin. Med. Bd. 39. H. 3/4.
Derselbe. Betrachtungen über Leukämie. Zeitschr. f. klin. Med. Bd. 52. H. 3/4.
Pfannkuch. Münch. med. Wochenschr. 1904. Nr. 39.
Pineles. Wien. klin. Wochenschr. 1899. S. 797.
Pollmann. Ein Fall von Leukämie beim Neugebornen. Münch. med. Wochenschr. 1898. Nr. 2.
Pusey (1). The Journ. of Am. Med. Ass. 1902. Jan. 18 u. April 12. — (2) „Roentgen Rays". Juni 1903. — (3) Journ. of Am. Med. Ass. 1904. Juli.

Reekzeh (1). Zeitschr. f. klin. Med. Bd. 50. H. 1/2. 1903. — (2) Berl. klin. Wochenschr. 1903. S. 495. — (3) Berl. klin. Wochenschr. 1903. Nr. 22.
Rivet. Gaz. des hôpit. 1905. S. 1611.
Reimann. Ein Fall von ak. Leuk. mit Thymustumor bei einem 9jähr. Mädchen. Wien klin. Wochenschr. 1899. Nr. 39.
Sabrazès. Procédé simple pour reconnaître le sang leucémique. Gaz. hebd. des sciences. 1901. Nr. 32.
Saeconaghi. Sulla Leukanemia. Gaz. med. Ital. Bd. 55. 1904. Nr. 11.
Schleip u. Hildebrandt. Münch. med. Wochenschr. 1905. Nr. 9.
Schumm. Beitr. z. chem. Physiol. u. Pathol. Bd. 4. 1903. H. 9/11.
Schwabach. Über Erkrankungen des Gehörorgans bei Leukämie. Zeitschr. f. Ohrenheilkunde. Bd. 31. H. 1/2.
Seelig. Dt. Arch. f. klin. Med. Bd. 54. 1895. S. 537.
Senn. New York med. Journ. 1903. 18. April und Medic. Record. 1903. 22. Aug.
Siefart. Ödem der Placenta und fötale Leukämie. Monatsschr. f. Geburtsh. und Gynäk. Bd. VIII. 1898. S. 215.
v. Stejskal u. Erben. Klin.-chem. Studien über den Stoffwechsel bei Leukämie. Zeitschr. f. klin. Med. Bd. 39. 1900. S. 151.
Stewart u. Campbell. Montreal med. Journ. 1902. S. 272.
Strauß, H. Sarkomatose u. lymph. Leukämie. Charité-Annalen. Bd. 23.
Stüve. Ein Fall von lymphat. Leukämie. Arbeiten aus d. städt. Krankenh. Frankfurt a. M. 1896. S. 23.
Surmont u. Dehon. L'écho médic. 1904. Nr. 47.
Taylor. Studies in leukemia. Contribut. from the Will. Pepper Laboratory. Philadelphia 1900.
Theodor. Ak. Leuk. im Kindesalter. Arch. f. Kinderheilk. Bd. 22. 1897.
Türk. Berl. klin. Wochenschr. 1901. Nr. 38. — Derselbe. Wien. klin. Wochenschrift. 1904.
van der Wey. Beiträge zur Kenntnis der Leukämie. Dt. Arch. f. klin. Med. Bd. 57. 1896. S. 287.
Walz. Über die Beziehungen der lymph. Leuk. zum Knochenmarke und zum retikulären Gewebe. Arb. auf d. Gebiete d. path. Anat. Tübingen. Bd. II. H. 3. 1899.
Weber u. Parkes, F. Virch. Arch. Bd. 174. 1904.
Weil u. Clerc. Presse médic. 1905. Nr. 72.
Wolff, A. Berl. klin.-therap. Wochenschr. 1904. Nr. 49.
Zinkeisen. Dt. Arch. f. klin. Med. Bd. 75. 1903. S. 505.

XVI. Kapitel.

A. Die pseudoleukämischen Erkrankungen.

Die Krankheitsbilder, welche man heute unter dem Begriffe der Pseudoleukämie zusammenfaßt, sind auch den älteren Ärzten nicht unbekannt gewesen, und manches von dem, was früher als skrophulöse Drüsenschwellung mit Anämie und Kachexie beschrieben worden ist, dürfte zu diesem Kapitel gehören. In schärferer Weise schied Hodgkin im Jahre 1832 die einfachen symptomatischen Drüsenschwellungen von solchen Krankheitsbildern, bei denen multiple Drüsentumoren im Vordergrunde des ganzen Krankheitsbildes standen, das mit allgemeiner Kachexie meist zum tödlichen Ausgange führte. Sicher sind bei den Beobachtungen von Hodgkin keine einheitlichen anatomischen Veränderungen der Drüsen vorhanden gewesen, sondern dieser Autor hat vornehmlich ein klinisches Krankheitsbild aufgestellt, und die erkrankten Drüsen selbst dürften in seiner Kasuistik teils einfache Hyperplasien, teils gummöser, tuberkulöser oder sonstiger neoplastischer Natur gewesen sein.

Das Charakteristische des Krankheitsbildes ist aber von Hodgkin richtig erfaßt worden, denn dasselbe besteht erstens in dem Auftreten multipler Lymphdrüsenschwellungen von häufig enormer Größe mit der Neigung zu fortschreitender Schwellung benachbarter und entlegener Drüsen, zweitens in der Neigung zur Bildung lymphatischer Metastasen in den inneren Organen und drittens in dem Auftreten einer progredienten Kachexie.

Die Bezeichnung „Pseudoleukämie“, d. h. „falsche Leukämie“, entstand, als man nach der epochemachenden Entdeckung der leukämischen Blutveränderungen Krankheitsfälle beobachtete, welche der Leukämie in vielen Punkten ähnlich waren, sich aber in auffälliger Weise dadurch unterschieden, daß das Charakteristikum der leukämischen Blutveränderung, nämlich die starke Vermehrung der Leukocyten fehlte. Von vornherein war es klar, daß der Begriff „Pseudoleukämie“ nur

ein Notbegriff sein konnte, da er lediglich etwas Negatives bezeichnet, aber keinen positiven Hinweis auf die Natur der Erkrankung bietet. Wenn dieser Begriff sich trotzdem nahezu 40 Jahre lang in der Literatur erhalten hat, so beweist dies, daß man bis heute noch keine positive Formel gefunden hat, die in wirklich befriedigender Weise die hier in Betracht kommenden Krankheitsbilder zu charakterisieren vermöchte, und durch diese Unklarheit der Definition des Krankheitsbegriffes ist es schließlich so weit gekommen, daß Virchow mit vollem Rechte die Pseudoleukämie für einen „Mischmasch" erklärte, in welchen alle die Fälle, die man sonst nicht unterbringen könne, hineingebracht worden seien.

Bekanntlich hat es nicht an Namen gefehlt, um die in dieses Gebiet gehörigen Krankheiten zu charakterisieren. Als wichtigste unter ihnen seien angeführt: Hodgkins disease, Pseudoleukämie (Cohnheim); Adénie (Trousseau); Lymphadénie aleucémique (Gilbert); Lymphosarkom (Virchow); Lymphadenom (Cornil und Ranvier); Malignes Lymphom (Billroth); Anaemia splenica (Griesinger, Strümpell); Anaemia lymphatica (Wilks).

Von englischen Autoren wird zumeist die Bezeichnung „Hodgkinsche Krankheit" als Sammelbegriff festgehalten, während in der französischen Literatur die von Trousseau eingeführte Bezeichnung als „Adénie" oder „Lymphadénie" gebraucht wird. Wie man sieht, ist eine derartig bunte Nomenklatur entstanden, daß man schon hieraus mit Sicherheit entnehmen kann, daß die einzelnen Autoren verschiedene pathologische Zustände im Auge gehabt haben und eine Bearbeitung der überreichlichen Literatur auf diesem Gebiete stößt auf große Schwierigkeiten, da verhältnismäßig nur ein kleiner Teil der beschriebenen Krankheitsfälle klinisch und anatomisch so eingehend beobachtet und beschrieben ist, daß ein bestimmtes Urteil über die Natur des Krankheitsprozesses möglich ist.

Immerhin ist eine Verständigung nicht so schwierig, wenn man sich streng an die alte Cohnheimsche Begriffsbestimmung hält, wonach **Pseudoleukämie ein Krankheitsbild ist, welches in seinen Erscheinungen (Drüsenschwellungen, Milztumor und progredienter Kachexie) der Leukämie gleicht, prinzipiell aber durch das Fehlen des leukämischen Blutbefundes von dieser unterschieden ist.** Diese Definition läßt sich auch heute noch vom klinischen und auch vom anatomischen Standpunkte aus aufrecht erhalten, unbeschadet der Tatsache, daß Übergänge dieser Erkrankungen in echte Leukämie ganz vereinzelt beobachtet worden sind.

Die Pseudoleukämiefrage ist nun aber dadurch kompliziert worden, daß man neuerdings gerade entgegengesetzt zu der ursprünglichen Defi-

nition **auch solche Erkrankungen als Pseudoleukämie bezeichnet hat, welche in ihren äußeren Erscheinungen gar nichts mit Leukämie gemeinsam haben, dagegen einzig im Blute Ähnlichkeiten mit der leukämischen Zellvermehrung aufweisen.** Es ist klar, daß durch das Zusammenwerfen dieser zwei diametral entgegengesetzten Kriterien das Verständnis des Begriffes Pseudoleukämie aufs äußerste erschwert ist. Während wir es bei der ersteren Gruppe mit hyperplastischen Wucherungen der normalen Gewebselemente der Lymphdrüsen und der Milz zu tun haben, handelt es sich bei der zweiten Gruppe um echte Geschwülste oder chronische Entzündungen des Knochenmarkes, welche in leicht verständlicher Weise zu einer Ausschwemmung atypischer Leukocyten in die Blutbahn führen können, seltener sind es Tumoren des lymphatischen Apparates, welche in ähnlicher Weise wirken können.

Ich bestreite nicht, daß es möglich ist, alle Erkrankungen der drei wichtigsten hämatopoetischen Systeme, des Markes, der Lymphdrüsen und der Milz vom rein hämatologischen Gesichtspunkte aus zusammenzufassen, nur scheint mir einstweilen die Kasuistik aller dieser recht seltenen Erkrankungsformen noch viel zu spärlich zu sein, und auch die histologischen Untersuchungen sowie die Blutveränderungen noch keineswegs so geklärt zu sein, daß es geboten wäre, den eingebürgerten Begriff der Pseudoleukämie aufzugeben oder durch ganz heterogene Dinge zu verwischen.

Wir werden demgemäß im Sinne der ersten Definition als Pseudoleukämien die generalisierten Lymphome mit bestimmtem klinisch einheitlichem Verlaufe, sowie die völlig in Parallele zu stellenden bösartigen Splenomegalien behandeln und diesen gegenüber diejenigen Erkrankungen zusammenstellen, welche den hämatopoetischen Apparat in nicht generalisierter Weise befallen und unter Umständen zu einem leukämoiden Blutbefunde führen können.

Die Berechtigung zu dieser Einteilung wird sich aus den folgenden Darlegungen ergeben, an deren Schlusse ich die Einteilung dieser verschiedenartigen Erkrankungen nach rein anatomischen Kriterien, wie dies verschiedene Autoren unternommen haben, zum Vergleiche gegenüberstellen werde.

1. Pseudoleukämie.

(Generalisierte Lymphomatose mit typischem Krankheitsverlaufe.)

Vorkommen nach Alter und Geschlecht.

Eine ganz sichere Statistik über das Vorkommen dieser Krankheitsformen ist einstweilen nicht möglich, da manche Autoren, wie schon erwähnt wurde, unter „Pseudoleukämie“ verschiedenartige Krankheitsbilder einbegriffen haben, die nicht hierher gehören, sondern zumeist in das Gebiet der malignen Tumoren einzureihen sein dürften, und es geben daher auch die folgenden Zahlen von Mayer und Falkenthal nur ein ungefähres Bild dieser Verhältnisse.

Nach Mayer kommt Pseudoleukämie vor:

im	Alter	von	1—10	Jahren	in	11	Fällen
„	„	„	10—20	„	„	7	„
„	„	„	20—30	„	„	12	„
„	„	„	30—40	„	„	14	„
„	„	„	40—50	„	„	12	„
„	„	„	50—60	„	„	9	„
„	„	„	60—80	„	„	11	„

Während nach dieser Statistik das mittlere und höhere Alter stärker betroffen erscheint, ergibt sich aus der folgenden Zusammenstellung von Falkenthal ein häufigeres Vorkommen im jugendlichen Alter. Nach diesem Autor waren erkrankt:

im	Alter	von	0—5	Jahren	8	Personen
„	„	„	6—10	„	11	„
„	„	„	11—15	„	2	„
„	„	„	16—20	„	1	„
„	„	„	21—30	„	6	„
„	„	„	31—40	„	2	„
„	„	„	41—50	„	3	„
„	„	„	51—60	„	7	„

Auch Langhaus, Winiwarter u. a. geben an, daß zumeist das jugendliche und mittlere Lebensalter betroffen sei. Unter neun Fällen eigener Beobachtung stand einer im zweiten, fünf im dritten, zwei im vierten und einer im siebenten Jahrzehnt.

Es zeigt sich mithin, daß die Krankheit in allen Lebensaltern zur Beobachtung kommt.

Über die Häufigkeit der Erkrankung bei den Geschlechtern lauten die Angaben der Autoren übereinstimmend dahin, daß Männer bei weitem häufiger betroffen sind, als Frauen. In der Statistik von Mayer waren 52 Männer und 24 Frauen, bei Falkenthal

25 Männer und 13 Frauen enthalten, und ähnlich lauten auch die Angaben anderer Autoren, so daß man annehmen kann, daß im Mittel ein Verhältnis in den Erkrankungen zwischen Männern und Frauen von 2:1 besteht.

Ätiologie.

Über Vererbung und familiäres Vorkommen ist bei dieser Krankheit so gut wie nichts bekannt. Senator berichtet über gleichzeitiges Vorkommen von Pseudoleukämie bei einem kindlichen Geschwisterpaar, von denen das eine Kind später leukämisch wurde, doch ist diese Beobachtung nach unsern heutigen Anschauungen nicht einwandsfrei.

Disponierende Ursachen für die Entstehung des Leidens sind von zahlreichen Autoren angenommen worden, und mir scheinen von diesen die wichtigsten zu sein, auf welche schon Trousseau aufmerksam machte, daß nämlich entzündliche Lymphdrüsenschwellungen im Gefolge von chronischen Ohrenentzündungen mit Ausfluß aus den Ohren, ferner infolge von Entzündungen im Gebiete der oberen Luftwege den Anstoß zur Entstehung des Leidens geben können.

So wenig derartige sekundäre Lymphdrüsenschwellungen, ebenso wie solche im Gefolge von Syphilis, Tuberkulose, Rachitis, Typhus, Diphtheritis usw. von vornherein mit dem Krankheitsbilde der Pseudoleukämie etwas zu tun haben, so sehr ist der Ausspruch von Billroth noch heute zu beherzigen, **daß man einer Drüsenschwellung von vornherein nie ansehen könne, was schließlich aus ihr werden wird.** Mit andern Worten, man kann niemals sicher wissen, ob solche sekundären chronischen Drüsenschwellungen, die gerade am Halse so häufig als Folgen entzündlicher Prozesse in der Mundhöhle, den Tonsillen, dem Pharynx, am Unterkiefer und im Gehörorgan auftreten, zum Ausgangspunkte einer allgemeinen Drüsenerkrankung pseudoleukämischen Charakters werden.

Auch das Überstehen von Malaria wird nach Wunderlich, Cohnheim, Pel u. a. als disponierendes Moment angesehen. Meyer und Degle beobachteten die Entstehung des Leidens im Anschlusse an ein Wochenbett.

Auf den nahen Zusammenhang mancher Fälle mit Tuberkulose werden wir weiterhin ausführlich zurückkommen. Im Kindesalter spielt das Überstehen von Rachitis, Skrophulose, Keuchhusten nach Beobachtungen von Meyer, Schulz, Gretsel, Cornil, Fischer u. a. eine Rolle.

Daß allen diesen Krankheiten eine gewisse disponierende Rolle für die Entstehung der Pseudoleukämie zuzuschreiben ist, dürfte kaum zweifelhaft sein, und zwar kann man annehmen, daß neben Schwächungen

des allgemeinen Kräftezustandes vornehmlich Reizungen des lymphatischen Apparates an irgend einer Körperstelle, vielleicht auch Hyperplasien der Milz eine Disposition für diese Krankheit schaffen.

Es gibt indes auch nicht wenig Fälle, bei denen von einer vorausgegangenen allgemeinen Schwächung keine Rede ist, wo sich die Krankheit vielmehr in der blühendsten Gesundheit entwickelte, wie ich erst vor kurzem bei einem jungen Manne von 24 Jahren beobachtete, der seine Militärzeit in ungestörtem Wohlbefinden absolviert hatte und kurze Zeit darauf ohne jede interkurrente Krankheit an schwerer Pseudoleukämie erkrankte, nachdem längere Zeit eine völlig indolente Drüsenschwellung am Halse symptomlos bestanden hatte.

Das Auftreten von fieberhaften Temperatursteigerungen bei vielen dieser Kranken hat seit längerer Zeit den Gedanken nahegelegt, daß es sich bei dieser Krankheit um **die Wirkung parasitärer Infektionen** handeln könne, zumal manche septikopyämischen Erkrankungen ebenfalls zu multipler Lymphadenitis führen können. Besonders die später zu erwähnenden Fälle mit zyklischem Fieberverlaufe, auf welche Pel zuerst aufmerksam gemacht hat, werden von diesem Autor für infektiösen Ursprunges gehalten. Auch andere Autoren halten, wie das Trousseau zuerst aussprach, die Pseudoleukämie für eine Infektionskrankheit, z. B. Conbemale, Weishaupt, Westphal u. a. und man hat demgemäß das Blut und die Lymphomknoten derartiger Kranker schon seit längerer Zeit vielfach auf Anwesenheit von Bakterien untersucht.

Diese Untersuchungen haben in einer Reihe von Fällen positive Ergebnisse gehabt, und zwar konstatierten zuerst Majocchi und Picchini Mischinfektion mit Kettenkokken und Bazillen, Maffucci und Traversa fanden in den geschwollenen Drüsen Streptokokken, und ebendort wies auch Klein verschieden angeordnete Kokken nach. Nach einer Zusammenstellung von Verdelli sind nach den Mitteilungen in der Literatur im ganzen bei 29 Fällen von Pseudoleukämie Bakterienbefunde, in manchen Fällen allerdings nicht einwandsfrei, erhoben, und zwar teils Kokken, teils Bazillen konstatiert worden.

Während nun die einen das Auftreten von Bakterien bei dieser Krankheit als akzidentelle Infektion ansehen, wie z. B. Gabbi und Barbacci, welche in einem Falle das Bacterium coli fanden, glauben Roux und Lannois, daß der Staphylococcus pyogenes aureus, welchen sie in ihrem Falle aus Blut und Drüsen züchteten, der wirkliche Erreger der pseudoleukämischen Erkrankung war, da sie bei Verimpfung desselben auf Tiere dieselben lymphomatösen Veränderungen zu erzeugen vermochten, wie sie bei dem Kranken bestanden hatten. Dasselbe behauptet neuerdings Delbet von einem Bacillus, welcher, aus dem Milzblut eines Pseudoleukämischen gezüchtet, bei Hunden Drüsenanschwellungen hervorrief. Gerade diese gleichartige Erscheinung bei Einwirkung verschiedener Arten von Bakterien sollte vor der Annahme einer spezifischen Wirksamkeit derselben warnen.

Einige andere hierher gehörige bakteriologische Untersuchungen brauchen nicht zitiert zu werden, da es sich allem Anscheine nach gar nicht um pseudoleukämische Drüsenaffektionen handelte.

Wichtiger als diese widersprechenden positiven Befunde ganz verschiedener Infektionserreger, die uns als häufige Eitererreger wohl bekannt sind, erweisen sich neuere, unter allen Kautelen ausgeführte Untersuchungen von Westphal, welche ein völlig negatives Resultat ergaben und besonders von F. Fischer, welcher in streng aseptischer Weise Blut und exzidierte Drüsenstücke vom Lebenden im Kulturverfahren und histologisch auf Bakterien untersuchte und bei 12 Fällen niemals einen der erwähnten Eitererreger oder sonstigen Mikroorganismen fand, außer Tuberkelbazillen, welche in zwei Fällen in den Drüsen enthalten waren.

Aus eigener Beobachtung verfüge ich über drei Fälle, bei welchen es möglich war, intra vitam mehrfach größere Mengen von Blut durch Aussaat und Tierversuch bakteriologisch zu untersuchen und ebenso Drüsenstückchen nach Probeexcision histologisch und bakteriologisch durch Implantation in die Bauchhöhle von Kaninchen zu untersuchen.

Die Blutuntersuchungen wurden meist zu Zeiten fieberhafter Temperatursteigerungen ausgeführt, es ließen sich aber weder im Blute noch in den Drüsen bei diesen drei Kranken Bakterien irgend welcher Art nachweisen und auch bei der Obduktion, die bei einem dieser Fälle gemacht wurde, fanden sich weder in den Drüsen noch in den Metastasen irgend welche Bakterien.

Es geht somit aus allen diesen Untersuchungen hervor, daß es ein spezifisches Bakterium als Erreger von pseudoleukämischer Drüsenhyperplasie sicher nicht gibt, daß wahrscheinlich in der größten Mehrzahl der Fälle die Generalisation der Drüsen ohne eine Einwirkung der gewöhnlichen entzündungserregenden Bakterien vor sich geht, so daß gelegentliche Befunde solcher Bakterien am ehesten als akzidentelle Infektionen anzusehen sind. Dabei ist natürlich nicht ausgeschlossen, daß der allererste Anstoß zur Entwicklung der Krankheit durch einen der genannten Mikroorganismen gegeben sein kann, die von einem lokalen Entzündungsherde, z. B. am Halse zunächst eine circumscripte Lymphadenitis colli hervorrufen können, welche vielleicht erst nach Monaten oder Jahren zum Ausgangspunkte des pseudoleukämischen Leidens werden kann, wobei dann allerdings von einer Wirkung dieser Bakterien selbst keine Rede mehr sein kann.

Die Rolle, welche die Tuberkelbazillen in einer gewissen Zahl der Krankheitsfälle spielen, wird uns weiterhin speziell beschäftigen, nur so viel sei schon hier erwähnt, daß auch diese Bakterien nicht als spezifische Erreger pseudoleukämischer Erkrankungen angesehen werden können, so daß wir mit Sicherheit schließen können, daß die Pseudoleukämie keine Infektionskrankheit im gewöhnlichen Sinne des Wortes ist.

Daß es eine ganze Reihe disponierender Schädlichkeiten gibt und daß hierbei auch Bakterien eine Rolle spielen, insofern sie zu lokaler

Infektion mancher Teile des lymphatischen Systems führen können, geht aus diesem Abschnitte hervor, wie sich aber hieraus das Krankheitsbild der Pseudoleukämien entwickelt, läßt sich erst nach der Kenntnis des ganzen klinischen Verlaufes mit einiger Sicherheit erschließen.

Die Symptome der Krankheit.

Die Entwicklung des Leidens geht bei der größten Mehrzahl der Fälle in schleichender Weise vor sich, derartig, daß zunächst eine Gruppe von Drüsen oder auch eine einzelne Drüse anschwillt und zunächst, ohne weitere Krankheitserscheinungen zu machen, in diesem Zustande verharrt. Dieses Stadium ist schon von Trousseau als **erste Periode** der Krankheit, als „Période latente“ erkannt worden, und von den meisten Autoren auf diesem Gebiete wird angegeben, daß solitäre Drüsenschwellungen dem Ausbruche des Leidens vorangingen. In diesem Stadium bieten weder die Drüsen, noch der sonstige Organismus besondere krankhafte Veränderungen dar, und niemand kann, wie schon Billroth bemerkte, ihnen in diesem Stadium ansehen, ob sie den Beginn einer malignen generalisierten Lymphadenitis bilden, oder ob sie abschwellen, verkäsen, vereitern oder durch fibröse Umwandlung veröden werden.

Alle Angaben, welche in der bisherigen Literatur über „akute“ Pseudoleukämie veröffentlicht worden sind, halten einer Kritik nicht stand. Die meisten Autoren auf diesem Gebiete beschreiben hierunter nicht solche Fälle, welche akut verlaufen sind, sondern welche akut begonnen haben, bei denen also plötzlich multiple lymphatische Schwellungen mit folgender Kachexie auftraten. Es ist indes, wie schon von Mosler mit Recht betont wurde, in keinem dieser scheinbar akut aufgetretenen Fälle nachgewiesen, daß die lymphatischen Apparate vorher wirklich gesund waren, sondern es ist, wie Schlesinger in einer zusammenfassenden Kritik dieser Fälle bemerkt, sehr wahrscheinlich, daß in diesen Fällen entweder Drüsenschwellungen symptomlos und von dem Kranken unbemerkt bestanden haben, oder daß lymphatische Apparate der innern Organe erkrankt waren, die sich der Diagnose vollständig entzogen.

Die spärlichen Publikationen über akut einsetzende Pseudoleukämien von Ebstein, Guitlermet, Lanois und Groux u. a. halten einer Kritik nicht stand, sondern gehören nach Weiß zum Teil zu den septischen Erkrankungen, zum Teil in das Gebiet der hämorrhagischen Diathesen. Auch neuere kasuistische Mitteilungen von Rüdel und Menko sind nicht einwandsfrei, zumal ein Obduktionsergebnis nicht vorliegt.

Das plötzliche Einsetzen der allgemeinen Drüsenschwellungen ist schon von Trousseau beobachtet worden, aber mit Recht nicht als erster Beginn der Erkrankung, sondern als seltener stürmischer Beginn des **zweiten Krankheitsstadiums,** der „Période progressive de généralisation et d'état" aufgefaßt worden.

Häufiger setzt dieses zweite Stadium der Krankheit allmählich ein, es tritt ein Wachstum in den Drüsen der Nachbarschaft der primär geschwollenen Drüsen ein und, da diese, wie wir sahen, besonders häufig am Halse sitzen, so ist auch in den späteren Stadien die Halsgegend durch ganz besonders massenhafte und große Drüsentumoren ausgezeichnet, die als seitliche dicke Wülste in hohem Grade das Gesicht entstellen können. Die Mehrzahl der Autoren betont das besonders starke Ergriffensein der Halsdrüsen, und Winiwarter macht auf die starke Schwellung speziell der Kieferwinkeldrüsen, welche zum Teil mit den Tonsillen in Verbindung stehen, aufmerksam.

Weiter sind in den meisten Fällen axillare und inguinale Drüsenschwellungen vorhanden, und an den inneren Drüsen lassen sich Schwellungen der mediastinalen, bronchialen, retroperitonealen und mesenterialen Drüsen zum Teil palpatorisch oder perkutorisch nachweisen, zum Teil können sie erst bei der Obduktion mit Sicherheit festgestellt werden, ebenso wie die sonstigen Schwellungen innerer lymphatischer Organe.

Alle diese Drüsenschwellungen sind dadurch charakterisiert, daß sie innerhalb der Drüsenkapseln begrenzt bleiben, die Kapsel nicht durchbrechen und nicht nach Art maligner Geschwülste auf die Nachbarschaft übergreifen. Es lassen sich daher in den Drüsenpaketen einzelne rundliche oder unregelmäßig geformte Knoten leicht palpieren, die sich alle von den Nachbargeweben scharf absetzen. Nach der Freiparierung eines solchen großen Drüsenpaketes zeigt sich sehr deutlich, daß dasselbe aus einem Convolut oft geradezu massenhafter einzelner Drüsenknollen besteht.

Diese Drüsentumoren sind meist schmerzlos, ihre Konsistenz ist verschieden, in einigen Fällen hart, in andern weich, doch ist es nicht gerechtfertigt, wie man zeitweilig versucht hat, eine harte Form der Lymphdrüsentumoren einer weichen Form gegenüberzustellen, da nach Untersuchungen von Fischer, Winiwarter u. a., denen ich aus eigener Erfahrung beistimmen kann, die Konsistenz der Drüsen bei einem und demselben Patienten im Laufe der Krankheit sich ändern kann und da Übergangsformen vorkommen, von denen man nicht sicher sagen kann, ob sie zu der weichen oder harten Form gehören.

Drucksymptome von seiten der Drüsentumoren können sowohl durch die äußerlich palpablen, wie auch durch die in den Körperhöhlen vor-

handenen Tumoren hervorgerufen werden. So können z. B. am Halse und in der oberen Brustapertur durch Druck auf die Trachea Stenosenerscheinungen, durch Druck auf die großen venösen Stämme cyanotische Stauungen am Kopfe, durch Druck auf den Vagus Verlangsamungen oder in späteren Stadien Beschleunigungen der Herzaktion hervorgerufen werden. Gleichzeitig ist die Beweglichkeit des Kopfes mehr oder minder stark durch die Drüsenpakete behindert, ebenso wie bei axillaren und inguinalen Tumoren die Beweglichkeit der Arme resp. der Beine gestört sein kann. Anderweitige Druckerscheinungen von seiten der inneren Drüsen können in mannigfacher Weise auftreten. Bemerkenswert und in manchen Fällen differentialdiagnostisch von Wichtigkeit ist eine Beobachtung, welche ich selbst bei hochgradigen Drüsentumoren gemacht habe, daß diese nicht wie die wuchernden Neoplasmen und auch nicht wie das wachsende Aneurysma neuritische Erscheinungen machen, so daß Schmerzempfindungen sich im Gegensatz zu diesen Tumoren bei unsern Drüsentumoren nur selten finden. Der Grund hierfür liegt jedenfalls darin, daß diese Drüsen wohl einen Druck auf die Nerven ausüben, aber nicht auf die Substanz der Nerven selbst übergreifen.

Die Milz ist in jedem Falle mehr oder weniger stark geschwollen, erreicht jedoch sehr selten so enorme Dimensionen wie bei Leukämie.

Neben den Erscheinungen von seiten des lymphatischen Apparates ist als wichtigstes Symptom die **Kachexie** anzusehen. Dieses Symptom gehört durchaus zu den charakteristischen Merkmalen der Krankheit, es entwickelt sich meist ebenso schleichend und vorwärtsschreitend wie die Drüsenschwellungen und fällt auch zeitlich mit dem Auftreten der Generalisation der Drüsen zusammen, wie sich bei genauer Erforschung der Anamnese dieser Kranken ergibt, denn man erfährt hier meist mit größer Bestimmtheit, daß sich mit dem Auftreten der verschiedenen Drüsenschwellungen gleichzeitig eine Abnahme der Kraft und Leistungsfähigkeit, häufig auch des Körpergewichtes bemerkbar gemacht hat.

In einzelnen Fällen mögen die Drüsentumoren der Entwicklung der Kachexie vorangehen, doch ist es sehr schwierig, sichere Anhaltepunkte für dieses Verhalten zu bekommen, da eine beginnende Abmagerung und Schwächung von indolenten Personen erfahrungsgemäß kaum beachtet wird. Ich halte es daher nicht für richtig, nach Trousseau eine „Période cachectique“ als drittes Stadium gesondert aufzustellen, sondern glaube, daß beide Hauptsymptome der Krankheit: allgemeine Drüsenschwellung und Kachexie parallele Äußerungen des eigentlichen krankhaften Prozesses sind.

Stoffwechseluntersuchungen an derartigen Patienten haben bis-

her ziemlich widersprechende Ergebnisse gehabt. So fand z. B. v. Morazewski keine vermehrte N-Ausscheidung, sondern sogar eine Retention von N sowohl wie von Cl, doch beweisen derartige Beobachtungen hier ebenso wie z. B. bei der perniciösen Anämie nur so viel, daß diese Kranken bei leichtest verdaulicher Kost imstande sind, eiweißhaltige Nährstoffe zu assimilieren; sie beweisen aber nicht das geringste gegen die sichere Tatsache, daß bei dieser Krankheit ein gesteigerter Stoffzerfall zum Wesen der Krankheit gehört.

In noch höherem Maße als bei perniciöser Anämie und Leukämie wechseln hier Perioden allgemeinen Wohlbefindens mit solchen der Verschlechterung ab, und es ist nicht im mindesten überraschend, daß sich periodenweis normale Verhältnisse des N-Stoffwechsels konstatieren lassen, da auch das Allgemeinbefinden und die Zunahme des Körpergewichtes in solchen Perioden deutliche Besserungen zeigen. Es scheint, daß auch hier die deletären Stoffe zeitweilig latent bleiben können, wie dies Rosenquist vor kurzem so deutlich für die Giftstoffe des Bothriocephalus latus erwiesen hat.

Um einen wirklich klaren Blick über den Stoffwechsel dieser Kranken zu erhalten, wären Versuche von sehr langer Dauer anzustellen.

Es muß hierbei hervorgehoben werden, daß nach einigen Autoren bei diesen Kranken besonders eine allgemeine Blässe als Zeichen der Konsumtion hervortritt, während es andererseits Fälle gibt, bei denen dieses Zeichen sehr wenig, dagegen um so stärker der allgemeine Gewebsschwund hervortritt. Wie wir bei der Besprechung des Blutbefundes sehen werden, spielt bei diesen Kranken tatsächlich die allgemeine Konsumtion eine viel größere Rolle, als die Verschlechterung der Blutmischung; es handelt sich also bei diesen Kranken im Gegensatze zu den perniciös Anämischen in erster Linie um eine allgemeine Kachexie und erst in zweiter Linie um Anämie.

Im Urin fanden Stein und Jolles Nukleohiston, letzterer außerdem Harnsäure und Xanthinbasen so stark vermehrt, wie man es sonst bei Leukämie findet. Diese Befunde, welche auf vermehrten Zerfall von Kernsubstanzen der Zellen hindeuten, sind auffällig, da Jolles ausdrücklich angibt, daß bei seinen Patienten nur wenig Leukocyten im Blute und keine Zeichen gesteigerter Leukolyse vorhanden waren. Diese Befunde beruhen vielleicht auf regressiven Veränderungen der Drüsen. Die sonstigen Beobachtungen über Ausscheidung von Harnsäure und Harnstoff von Köhn, Stadthagen und Morazewski lauten durchaus widersprechend, so daß zunächst so viel zu konstatieren ist, daß irgendwelche konstanten und charakteristischen Befunde im Urin bei diesen Kranken bisher nicht gefunden sind.

Eiweiß-Ausscheidungen können bei manchen Patienten, wie ich aus eigener Erfahrung berichten kann, jahrelang vollständig fehlen und, soweit sich dies aus den sonstigen Mitteilungen beurteilen läßt, ist eine mehr als vorübergehende Albuminurie in der Regel als Folge weit vorgeschrittener Kachexie zu betrachten. Vorübergehend findet sie sich besonders in den febrilen Perioden der Krankheit.

Transitorische Glykosurie wurde von Goldschmidt in einem Falle beobachtet.

Hydropische Anschwellungen der Haut sind an den verschiedensten Stellen, z. B. im Gesicht, an den Augenlidern, den unteren Extremitäten und am Skrotum beobachtet worden, ebenso hydropische Ergüsse in die Pleura- und die Peritonealhöhle. Zum Teil mögen diese Hydropsien durch Druck auf die Lymphgefäße, zum Teil aber auch, wie Langhans annimmt, durch Induration der Drüsen und Hemmung des Rückflusses der Lymphe hervorgerufen werden.

Da man derartige Ödeme aber in den früheren Stadien trotz starker Drüsenschwellungen selten, und besonders selten in größerer Ausdehnung beobachtet, so wird man nicht fehl gehen, wenn man ihr Auftreten ebenfalls zum Teil als eine Folge der fortschreitenden Kachexie auffaßt.

Dasselbe gilt für die Entwicklung **hämorrhagischer Diathesen,** welche sich bei Pseudoleukämischen in vorgeschrittenen Stadien der Erkrankung zuerst in retinalen Blutungen, später in solchen der verschiedenen Schleimhäute, sowie auch der äußeren Haut dokumentieren. Auch diese Phänomene sprechen für die Wirksamkeit deletärer Stoffe in der Zirkulation.

Das Auftreten von **Fieber** gehört zu den gewöhnlichsten Symptomen der Pseudoleukämie, und es dürften sich bei genauer Erhebung der Anamnese und bei dauernder Beobachtung wohl nur selten Fälle finden, die, wie Wunderlich und Cohnheim berichten, gänzlich fieberfrei verlaufen. Monatelange fieberfreie Pausen sind häufige Erscheinungen, so daß aus kürzeren Beobachtungen keine sicheren Schlüsse hierüber zu ziehen sind. Bei den Fällen eigener Beobachtung ist mir keiner vorgekommen, der völlig fieberfrei verlaufen wäre.

In manchen Fällen bestehen fieberhafte Temperatursteigerungen, welche einen eigenartigen, auf- und absteigenden, sowie rekurrierenden Typus zeigen können, wie zuerst von Pel und Ebstein beobachtet wurde. Ebstein hat geglaubt, hiernach einen besonderen Typus der Pseudoleukämie als **„chronisches Rückfallfieber“** aufstellen zu sollen. Indes haben die neueren Beobachtungen ergeben, daß hierzu keine Berechtigung vorliegt, denn von verschiedenen Autoren, wie Hansen, Völckers, Puritz, Kobler, Hohenemser u. a. sind

ganz analoge Fiebertypen im Verlaufe von Sarkomen und Karzinomen der Lymphdrüsen, sowie auch der Leber und anderer innerer Organe beobachtet worden, so daß dieser Fiebertypus für keine bestimmte Form von Drüsenerkrankung charakteristisch ist.

Man dachte ursprünglich bei diesen fieberhaften Formen an bakterielle Infektionen durch Tuberkel- und andere Bakterien. Indes habe ich in neuester Zeit zwei solche fieberhafte Fälle beobachtet, bei welchen derartige Infektionen ausgeschlossen waren. Die erste Beobachtung betraf einen Fall von Pseudoleukämie mit exquisitem Typus des rekurrierenden Fiebers, welcher weder intra vitam bakteriologische Befunde im Blute ergab, noch bei der Untersuchung der Lymphdrüsen post mortem Tuberkel- oder sonstige Bakterien aufwies.

Auch ein zweiter Fall von einfachem Lymphom mit verhältnismäßig gutartigem Verlauf, den ich zurzeit noch in Behandlung habe, zeigt von Zeit zu Zeit starke Fieberbewegungen, die nach Verlauf von einigen Tagen wieder schwinden und mehrmals von einer auffälligen Verkleinerung der Drüsen gefolgt sind. Bei diesem Patienten sind Blut-Aussaaten völlig steril geblieben, und auch eine exstirpierte Halsdrüse zeigte sich bei histologischer Untersuchung und nach Implantation in die Bauchhöhle zweier Kaninchen völlig bakterienfrei. Es handelte sich histologisch um eine einfache Drüsenhyperplasie (Lymphoma simplex).

Es geht aus allen diesen Beobachtungen hervor, daß das Auftreten cyklischer Temperatursteigerungen keinen Grund abgibt für die Aufstellung einer neuen Spezies von Pseudoleukämie, und es liegt ferner kein Grund vor, diese Fieber auf Bakterienwirkungen zurückzuführen. Bei einem meiner Patienten fiel das Auftreten der Fieberattacken, wie der intelligente Kranke selbst bemerkte, jedesmal mit einer deutlich palpablen Erweichung der vorher ziemlich derben Drüsen-Tumoren zusammen, und nach Ablauf jeder Fieberperiode ließ sich eine deutliche Verkleinerung der Drüsen nachweisen, die anstatt der ursprünglichen kugeligen Form eine abgeflachte Scheibenform annahmen. Auch der weiter unten erwähnte Fall II zeigte mehrfach nach den Fieberperioden eine Verkleinerung der Drüsen.

Es ist deshalb nicht unwahrscheinlich, daß irgendwelche aktiven Veränderungen in den Drüsenzellen zur Bildung und Ausschwemmung fiebererregender Produkte Veranlassung geben, zumal die erwähnten Beobachtungen über Nukleohiston- und vermehrte $\bar{U}$-Ausscheidung auf zeitweise gesteigerten Kernzerfall hinweisen, dessen Herkunft man wohl nicht im Unrecht in den Drüsen suchen dürfte. Auch die weichere Konsistenz und die manchmal folgende Verkleinerung würden hierfür sprechen. Es sei hierbei an die Beobachtung von Rosenquist

bei der Bothriocephalus-Anämie erinnert, bei welcher ebenfalls ein gesteigerter Eiweißzerfall mit dem Eintreten des Fiebers zusammenfällt und von diesem Autor als Ursache des Fiebers angesehen wird.

Symptome von seiten der Haut kommen außerordentlich häufig vor. Außer der Blässe der Haut, welche in sehr verschiedener Intensität vorhanden sein und manchmal ganz fehlen kann, findet sich öfters ein fahles, ins Graue spielendes Kolorit, welches an perniciöse Anämie erinnert, seltener ist ein deutlicher Icterus vorhanden.

Eine dunkle Hautpigmentierung, Melanose, ist von verschiedenen Seiten beschrieben worden. Nach Schlesinger kann dieselbe eine Folge der Arsentherapie sein (Arsenmelanose), sie kann ferner Folge des Kratzens wegen starken Hautjuckens sein, da manche Kranke an prurigoähnlichen Affektionen leiden, die lebhaften Juckreiz verursachen. Nach Neußer können auch Druckwirkung resp. lymphomatöse Infiltrationen im Bereiche des Bauchsympathikus und der Nebennieren mitspielen, so daß hier eine Komplikation von Pseudoleukämie mit Morbus Addisonii vorliegt.

Pemphigus und Furunculosis, Purpura und Miliaria sind beobachtet worden, ferner beschrieben Joseph und Pinkus Knötchenbildungen in der Haut und tumorartige Bildungen, welche nach Pinkus denjenigen bei chronischer lymphoider Leukämie gleichen.

Hartnäckige Akne beobachtete ich bei zwei Kranken, und in einem Falle akneähnliche derbe Knötchen, welche disseminiert an der Brust auftraten, weiterhin zerfielen und eine schmierige Wundfläche darboten, deren Wände immer weiter zerfielen, so daß schließlich umfangreiche Substanzdefekte bis tief in die Subkutis entstanden.

Von seiten **der Lunge** können Respirationsstörungen auftreten, die sich häufig durch Druckwirkungen geschwollener mediastinaler oder bronchialer Drüsen erklären lassen. Ebenso sind pleurale hydropische Ergüsse in den vorgeschrittenen Stadien wohl zum Teil auf Druckwirkungen auf die Lymphstämme zurückzuführen.

Unregelmäßigkeiten **der Herztätigkeit** können im Anfange ebenfalls aus Druckwirkungen hergeleitet werden, wenn der Vagus am Halse komprimiert wird, später können sich bei zunehmender Kachexie Degenerationen des Myocard mit Irregularität und Schwäche des Pulses entwickeln.

Die Magen-Darmtätigkeit ist in manchen Fällen gestört. Appetitlosigkeit, Gefühle von Vollsein im Leibe werden geklagt. Es bestehen oft Durchfälle, abwechselnd mit Perioden von Verstopfung.

In drei Fällen eigener Beobachtung, von denen der eine tödlich verlief, war bei wiederholter Untersuchung freie Salzsäure im Mageninhalte in mittlerer Menge vorhanden.

Leberschwellungen sind häufig nachweisbar.

Im übrigen können metastatische Lymphome in allen inneren Organen: Gehirn, Herzmuskel, Lunge, Leber, Nieren usw. lokale Störungen hervorrufen.

Das Verhalten des Blutes.

Das Blut als Ganzes. In den ersten Stadien der pseudoleukämischen Erkrankung ist die Blutmischung häufig nur wenig alteriert. Mit dem Fortschreiten des Prozesses tritt eine allmählich zunehmende Anämie ein, welche zu Herabsetzung des spezifischen Gewichtes und der Färbekraft des Blutes führt. Während einer viermonatlichen fortlaufenden Beobachtung eines derartigen Patienten fand ich Schwankungen des spez. Gewichtes des Blutes zwischen 1040 und 1046, und zwar zeigte sich jedesmal nach dem Überstehen fieberhafter Perioden das Gewicht erniedrigt.

Die roten Blutkörperchen zeigen nach den übereinstimmenden Angaben von Winiwarter, Laache, Geigel, Reinert, v. Limbeck, Westphal (2) u. a. eine Abnahme der Zahl, welche sich um so stärker ausspricht, je schwerer die Zeichen der Anämie und Kachexie bei den Kranken ausgeprägt sind. Im Beginne können die Zahlen völlig innerhalb der physiologischen Breite liegen, und auch sub finem vitae sinken sie nicht zu so extrem niedrigen Werten, wie bei der perniciösen Anämie. Westphal z. B. fand bei einem 35 Jahre alten Kellner auf der Höhe der Erkrankung 2,74 Mill. roter Blutkörperchen und drei Tage vor dem Tode im Zustande von starkem Marasmus 1,522 Mill. Laache berichtet von ziemlich vorgeschrittener Pseudoleukämie mit Zahlen der roten Blutkörperchen zwischen 3 und 4 Millionen.

Morphologisch zeigen sich hier ebenfalls sehr viel geringere Abweichungen als bei anderen schweren Anämien.

Die Durchschnittsgröße der roten Blutkörperchen fand Laache nicht wesentlich gegen die Norm verändert.

Das Auftreten von Mikro- und Makrocyten, ebenso von Poikilocyten wird immer erst in vorgeschrittenen Stadien beobachtet und auch dann nur in geringem Maße, ebenso gehört das Vorkommen von kernhaltigen roten Blutkörperchen zu den seltenen Erscheinungen in den späteren Stadien, und auch körnig degenerierte Zellen finden sich nur spärlich.

Der Hämoglobingehalt ist in denjenigen Fällen, welche ausgesprochene Verminderung der Zahl der roten Blutkörperchen zeigen, nach den Untersuchungen von Laache, Reinert, Westphal u. a. etwa in demselben Maße herabgesetzt, wie die Zahl der Erythrocyten; es zeigt sich also hierin, daß die vorhandenen roten Blutkörperchen nicht wesentlich in ihrer Zusammensetzung geändert sind.

Alle diese Erscheinungen an den roten Blutkörperchen — die mäßige Herabsetzung der Zahl und dementsprechend des Hb-Gehaltes, die geringfügigen morphologischen Veränderungen an denselben — unterscheiden diese pseudoleukämischen Anämien in sehr augenfälliger Weise von anderen schweren perniciösen Anämien, so daß die von manchen Autoren geäußerte Annahme, daß die Pseudoleukämie der sog. progressiven perniciösen Anämie zuzurechnen sei, hierdurch widerlegt wird.

Leukocyten. Über das Verhalten der Leukocyten bei dieser Erkrankung ist bereits gesagt, daß die Diagnose des ganzen Krankheitszustandes auf dem Nachweis des Fehlens einer Leukocythämie basiert, es genügt in einfachen Fällen schon die Besichtigung eines frischen Blutpräparates unter dem Mikroskope ohne irgend welche Instrumente zur Zählung, um die aleukämische Beschaffenheit desselben festzustellen.

Die Leukocyten zeigen ein wechselndes Verhalten, sowohl in bezug auf ihre Mengenverhältnisse wie auch auf die Formen. Sehr häufig beobachtet man mäßige Vermehrung der Leukocyten, und zwar scheint mir nach mehreren eigenen Beobachtungen die Leukocytenvermehrung mit Verschlechterung des Krankheitsbildes, besonders auch mit interkurrenten Fieberbewegungen zusammenzufallen, während in Zeiten der Besserung, ganz besonders wenn sich die Drüsen infolge der Therapie oder spontan verkleinern, die Leukocyten an Zahl abnehmen.

In bezug auf das Vorkommen der einzelnen Leukocytenarten ist neuerdings von Ehrlich-Pinkus der Satz aufgestellt worden, daß, wenn auch keine absolute Leukocytenvermehrung vorliege, doch eine relative Lymphocytenvermehrung bei diesen Fällen auftrete, so daß das Verhältnis von Lymphocyten zu Polynukleären statt der normalen Zahl 1:3 umgekehrt auf 2—3:1 steigt. Die genannten Autoren sehen in dieser relativen Lymphocytenvermehrung das Charakteristikum der „wirklichen“ Pseudoleukämie im Gegensatz zu Sarkomatose und anderen Lymphombildungen.

In einem auffälligen Gegensatze hierzu steht die ältere Angabe von Reinert, welcher eine bedeutende relative Verminderung der kleinen Leukocytenformen fand, welche er aus der Unfähigkeit der erkrankten Drüsensubstanz, Lymphocyten zu produzieren, erklärt.

Auch Weiß fand bei einfacher, d. h. nicht durch bakterielle Infektion komplizierter Lymphomatosis, die sich anatomisch als „reine“ Pseudoleukämie erwies, mäßige Leukocytose, die nur auf Vermehrung der Polynukleären beruhte.

Daß diese prozentischen Mischungsverhältnisse sich im Verlaufe der Krankheit ändern können, zeigt die Beobachtung von Becker, welcher bei einer Pseudoleukämischen im Anfange 44% Polynukleäre und 51% Einkernige und späterhin 56% Polynukleäre und 41 Ein-

kernige konstatierte und darauf aufmerksam macht, daß ein relatives Prävalieren der Lymphocyten so häufig bei Drüsenschwellungen z. B. bei Lues secundaria, Masern, Typhus usw. zu beobachten ist, daß man unmöglich dieses zweifelhafte Symptom für die Diagnose einer Pseudoleukämie als ausschlaggebend ansehen darf.

Bei genauer Durchsicht von Blutpräparaten, welche sechs Fällen von Pseudoleukämie entstammen, die ich im Laufe der letzten Jahre Gelegenheit hatte, eingehend hämatologisch zu untersuchen, fand ich nur in einem Falle, welcher eine Frau in mittleren Jahren betraf, eine ziemlich erhebliche Leukocytose mit einem Verhältnis von Lymphocyten zu Polynuklcären wie 10 : 1, wobei die kleinen Lymphocyten sich zu den großen wie 3 : 1 verhielten. In den fünf anderen Fällen bestanden zum Teil normale Verhältnisse, zum Teil relative Lymphocytenverminderungen, und zwar schwankte bei einem im Krankenhause zwei Monate hindurch beobachteten Falle die Leukocytenzahl in dem Verhältnis von Lymphocyten zu Polynukleären zwischen 1 : 3, 1 : 5, 1 : 8. Gerade dieser Fall ist insofern einwandsfrei, als er zur Obduktion kam und sich als einfache Lymphomatose erwies, ohne daß in den Drüsen Tuberkulose, Syphilis oder Sarkomatose vorhanden gewesen wäre.

Bei einem zweiten Falle, welcher nicht zur Obduktion kam, bei dem aber der typische Verlauf des unkomplizierten Lymphoms vorlag, fand ich bei zweimaliger Untersuchung Lymphocyten zu Polynukleären wie 1 : 2 resp. 1 : 3.

Bei einem dritten Falle, welcher unter Arseniktherapie zur Heilung gelangte, fanden sich bei zweimaliger Untersuchung Lymphocyten und Polynukleäre wie 1 : 3 und 1 : 4.

In noch häufigeren Beobachtungen zeigte sich ein ähnliches Verhältnis bei einem jungen Manne ausgeprägt, welcher längere Zeit in meiner Behandlung stand, und bei welchem das Lymphom auf Arsenikbehandlung einen günstigen Verlauf nahm, bei welchem Sarkom, Tuberkulose und Lues mit Sicherheit auszuschließen waren, und bei dem ich drei Monate hindurch systematische Blutuntersuchungen gemacht habe. Bei diesem Patienten traten, wie schon oben erwähnt, kurze Fieberperioden auf, meist gefolgt von einer deutlichen Verkleinerung der Drüsen. In diesen fieberhaften Zeiten bestand starke polynukleäre Leukocytose mit 20—30000 Leukocyten. Die Lymphocyten betrugen hier in maximo 15 %, hielten sich aber meist um 10 % der Gesamtzahl. In den fieberfreien Perioden fanden sich normale Gesamtzahlen mit durchschnittlich 5—8 % Lymphocyten.

In einem Falle von einfachem Lymphom, das sich bei histologischer und bakteriologischer Untersuchung einer exstirpierten Drüse als einfache Hyperplasie ohne Bakterien erwies, fanden sich bei einem fünften Kranken, welcher durch 4 Monate fortlaufend auf seinen Blutbefund untersucht wurde, Schwankungen von 10—30 % Lymphocyten, darunter vorzugsweise große Formen bei meist leichter Vermehrung der Gesamtzahl, und auch der sechste Fall zeigte annähernd normale Mischungsverhältnisse der Leukocytenarten.

Es ist eines der vielen Rätsel in der Hämatologie, daß bei den kolossalen Drüsenschwellungen der Pseudoleukämischen, wo die Maschen der Drüsen vollgepfropft sind mit Lymphocyten, in vielen Fällen gar keine Leukocytose eintritt, und es ist gar nicht verständlich, weshalb bei den Lymphomen unbekannten Ursprungs eine relative Lymphocytenvermehrung eintreten soll, bei den Lymphomen mit bekannter Reizwirkung dagegen (Tuberkulose, Syphilis), die zu einer ganz ähnlichen Anhäufung von Lymphocyten in den Drüsen führen, diese Vermehrung im zirkulierenden Blute nicht eintreten soll.

Neuerdings fand Reckzeh bei malignem Lymphom neutrophile Leukocytose, bei tuberkulösem Lymphom keine Veränderung dieser Zellen. Falkenstein fand bei letzterer Form reichliche Lymphocyten im Blute, und Nowack konstatierte sogar ein relatives Prävalieren der Eosinophilen.

Es bietet nach alle dem der Leukocytenbefund keine charakteristischen und für die Diagnose verwendbaren Merkmale dar.

Das Blutserum habe ich in einer Reihe von Fällen in bezug auf den Gehalt an Trockenrückständen untersucht und keine Veränderungen gegenüber der Norm gefunden.

Der Verlauf der Krankheit.

Schon oben wurde hervorgehoben, daß die Pseudoleukämie in manchen Fällen einen scheinbar akuten Beginn zeigt, indem verhältnismäßig rasch eine allgemeine Schwellung der Drüsen zur Entwicklung kommt, doch dürfen wir, wie erwähnt, dieses Ereignis in der Regel nicht als den Beginn der Krankheit ansehen, da lokale Drüsenschwellungen als Vorläufer wohl in jedem Falle schon mehr oder minder lange Zeit bestanden haben dürften.

Ein akuter Verlauf dieser Krankheit dürfte bisher mit Sicherheit noch nicht beobachtet sein, denn es ist sehr wahrscheinlich, daß es sich bei derartigen Fällen um sekundäre multiple Lymphdrüseninfektionen bei bakteriellen Krankheiten irgend welcher Art handelt, die nach ihrem Grundleiden als symptomatische Drüsenentzündungen anzusehen sind. Zu dem ganzen Wesen unserer Krankheit gehört ein chronischer Verlauf, der sich in ganz verschiedenartiger Weise über Monate und Jahre erstrecken kann, mit kürzeren oder längeren Perioden guten Allgemeinbefindens einhergeht, schließlich aber doch in der Mehrzahl der Fälle zum Tode führt.

Die Perioden des Wohlbefindens fallen zumeist mit einer Verkleinerung und Verhärtung der Drüsen zusammen, das subjektive Befinden und der Kräftezustand heben sich in dieser Zeit, das Blut nimmt an Eiweißgehalt und Erythrocyten zu und die Temperatur ist normal. In einzelnen, allerdings nicht sehr häufigen Fällen, gehen die Drüsenschwellungen bis auf geringe Reste vollständig zurück, und die Kranken fühlen sich gesund und arbeitsfähig, indes selbst diese günstigen Erfolge sind manchmal trügerisch, denn es kommt nicht selten vor, daß nach längerer Zeit völligen Wohlbefindens oft ganz plötzlich die geringfügigen restierenden Drüsenknoten zu schwellen beginnen und sich in kurzer Frist wieder zu der früheren Mächtigkeit entwickeln.

Derartige überraschende Wechsel in den Erscheinungen sind keine

Seltenheiten, und man muß daher mit der Erklärung von Heilungen sehr vorsichtig sein, da Rezidive noch nach längerer Zeit auftreten können.

Die Diagnose.

Es ist kein Zweifel, daß die richtige Auffassung der verschiedenartigen Erscheinungsformen bei chronischen Drüsenschwellungen oft Schwierigkeiten bereitet, und man hat, um diese zu überwinden, nach einzelnen ganz bestimmten Kriterien gesucht, um sichere differentialdiagnostische Merkmale zu gewinnen.

Man hat naturgemäß in erster Linie **den anatomischen Befund an den hyperplastischen Drüsen** der Klassifizierung zugrunde legen wollen und schon intra vitam durch Probeexstirpationen einzelner Drüsen eine ebenso einfache wie sichere Diagnose auf Grund histologischer Untersuchung zu gewinnen gesucht. Indes führt dieser scheinbar so einfache Weg keineswegs sicher zum Ziele, denn erstens ist sowohl die leukämische wie die pseudoleukämische Drüsenhyperplasie makroskopisch und mikroskopisch keineswegs sicher von den gewöhnlichen symptomatischen Drüsenschwellungen unterschieden, und zweitens können histologisch verschiedenartige Drüsenerkrankungen dem pseudoleukämischen Krankheitsbilde zugrunde liegen. Ich halte es für wichtig, diesen Punkt, auf den wir ausführlicher zurückkommen werden, vorweg zu betonen, denn gerade durch das immer wiederholte Streben, die Pseudoleukämien anatomisch nach den histologischen Drüsenveränderungen in verschiedene Gruppen zu teilen, sind meines Erachtens die größten Schwierigkeiten auf diesem Gebiete entstanden, da die Tatsache unwiderleglich ist, daß das klinische Symptombild genau das gleiche sein kann, trotzdem die histologischen Veränderungen der Drüsen sich ganz verschiedenartig darstellen.

Ganz dasselbe gilt für die Klassifizierung der pseudoleukämischen Erkrankungen nach **der Ätiologie,** denn, wie wir sehen werden, läßt sich hiernach weder die Diagnose der Krankheit stellen, noch lassen sich klinisch verschiedenartige Gruppen von Pseudoleukämie konstruieren, je nachdem die Drüsenschwellung „autochthon“ entstanden, d. h. das infizierende Moment unbekannt ist, oder ein infizierendes Agens, z. B. Tuberkulose nachweisbar ist.

Ebensowenig bietet **der Blutbefund** so konstante und charakteristische Merkmale dar, daß man hiernach eine sichere Diagnose stellen könnte, vielmehr zeigen sich im Blute nur symptomatische Veränderungen, die in direkter Abhängigkeit von der Schwere der allgemeinen Kachexie stehen, also nur sekundärer Natur sind, so daß streng genommen gar kein Grund vorliegt, diese Krankheiten im Kapitel der

Blutkrankheiten zu behandeln, da das Blut hier keine größere Rolle spielt, als bei anderen Krankheiten, und es wäre richtiger, die Pseudoleukämie da einzurangieren, wohin sie ihrem ganzen Wesen nach gehört, nämlich in das Kapitel der Drüsenpathologie.

Auch **die Verwandtschaft mit der Leukämie** ist, wie wir sehen werden, keineswegs eine so nahe, daß hierin eine besondere Stellung der pseudoleukämischen Drüsenerkrankungen gefunden werden kann. Der Leukämie liegt, wie wir im vorigen Kapitel sahen, in jedem Falle eine Erkrankung des Knochenmarkes zugrunde, wozu in vielen Fällen Schwellungen und Wucherungen im lymphatischen Apparate hinzutreten können. Bei der Pseudoleukämie ist umgekehrt das lymphatische System zuerst ergriffen, bleibt auch in den meisten Fällen bis zum Tode ganz allein erkrankt, und nur in ganz vereinzelten Fällen findet durch eine Miterkrankung des Knochenmarkes ein Übergang in echte Leukämie statt. Auf diese fundamentalen Unterschiede ist noch in letzter Zeit von Askanazy nachdrücklich und mit Recht hingewiesen worden.

Wir haben also bei beiden Krankheiten manche Ähnlichkeiten der Symptome, aber ein so verschiedenartiges organisches Grundleiden, daß die Verwandtschaft beider Zustände nicht näher ist, als z. B. die einer chronischen Malariakachexie mit Milztumor mit der Leukämie, da auch hier in einzelnen Fällen ein Übergang der ersteren in die letztere Krankheit vorkommt.

Da wir also weder in den anatomischen Prozessen, noch in den ätiologischen Momenten, noch in dem Blutbefunde einheitliche und sichere Merkmale für die Begrenzung des Krankheitsbegriffes haben, so müssen wir auch bei diesen Krankheiten, wie bei der Chlorose und perniciösen Anämie, **die klinischen Merkmale und Befunde** in den Vordergrund stellen. Während wir mit dem Fortschreiten der anatomischen und ätiologischen Forschungen auf diesem Gebiete zu immer neuen **trennenden** Ergebnissen gelangen und Gefahr laufen, das Krankheitsbild durch Aufstellung immer neuer Unterabteilungen nach histologischen und bakteriologischen Gesichtspunkten völlig zu zerstückeln und in eine so große Zahl von Abteilungen und Unterabteilungen zu zerlegen, daß jede Übersicht verloren geht, scheint es mir richtiger zu sein, **eine Sammlung** der nach ihrem Wesen zusammengehörigen Glieder dieses Symptomenkomplexes vorzunehmen, und zwar **nach den klinischen Erscheinungen,** welche diesen verschiedenen Prozessen gemeinsam sind und das vereinigende Prinzip unter denselben bilden.

Ich komme zu dieser Auffassung nicht sowohl infolge der schädlichen Verwirrung, welche die Zerlegung dieser Krankheiten lediglich nach den unsicheren anatomischen und noch viel unsichereren ätiologischen

Kriterien hervorgerufen hat, sondern weil ich glaube, im weiteren zeigen zu können, daß man ein wirkliches Verständnis für das Wesen dieser eigenartigen Erkrankungen nur durch die Erfahrungen und Beobachtungen bei derartigen Kranken **intra vitam** gewinnen kann, ähnlich wie dies bei den meisten Stoffwechselkrankheiten und den oben genannten anämischen Zuständen der Fall ist.

Wie bei der perniciösen Anämie das Krankheitsbild ganz das gleiche ist trotz verschiedener ätiologischer Grundlagen, so bietet auch bei der Pseudoleukämie **das klinische Bild das Vereinigende** dar, und die verschiedene Ätiologie des Leidens spielt bei näherem Zusehen keineswegs eine so wichtige Rolle im Verlaufe der ganzen Krankheit, wie man dies a priori vermuten sollte. Das klinische Bild der Pseudoleukämie zeigt in dem geschilderten Symptomenbilde so bestimmte Merkmale im Gegensatze zu den schwankenden Ergebnissen der ätiologischen Ermittelungen, daß wir hierauf mit voller Sicherheit die Diagnose basieren können, während die Verlaufsweise der Krankheit naturgemäß von dem Charakter der zugrunde liegenden Drüsenerkrankung beeinflußt wird.

Wenn dieser meiner Auffassung gegenüber Nowack u. a. den Satz aufstellen, daß es nicht berechtigt sei, Krankheiten klinisch zusammenzufassen, welche durchaus gleichen Verlauf zeigen, aber post mortem verschiedene anatomische Veränderungen zeigen können, so sehe ich auch jetzt nichts Unberechtigtes in diesem Verfahren, da wir ja auch bei manchen anderen Krankheiten, z. B. beim Diabetes, in ganz gleicher Weise verfahren und gewisse klinische Formen annehmen, die bei der Sektion ganz verschiedene Grundlagen zeigen.

Die anatomischen Befunde.

Die anatomische Grundlage der Pseudoleukämie besteht in einer weitverbreiteten Erkrankung des lymphatischen Apparates einschließlich der Milz, in vielen Fällen kompliziert durch metastatische Wucherungen lymphatischen Gewebes. Gegenüber der Leukämie ist diese Krankheit, abgesehen von dem Blutbefunde, dadurch unterschieden, daß bei ihr das Knochenmark primär nicht beteiligt ist, sondern nur in seltenen Fällen sekundär ergriffen wird, ein Ereignis, das gleichbedeutend mit dem Übergange in Leukämie sein dürfte.

Primäre Wucherungen des Knochenmarkes, welche nicht zu Leukämie, sondern zu schweren Anämien führen können, sowie Tumoren, chronische Entzündungen und Atrophien des Markes, die ein leukämieähnliches Blutbild erzeugen und zu allgemeiner Kachexie führen, können unmöglich hierher gerechnet werden, wie am Schlusse dieses Kapitels näher ausgeführt werden wird.

Die makroskopischen anatomischen Veränderungen der Drüsen decken sich mit den Beobachtungen am Lebenden, denn auch bei der Obduktion zeigen sich als charakteristische Merkmale mehr oder

minder mächtige Drüsenpakete, die aus Konvoluten einzelner Knoten von Erbs- bis Faustgröße bestehen, welche nicht durchwuchert, sondern in ihren Kapseln eingeschlossen und leicht voneinander zu trennen sind. Auch bestehen keine Wucherungen in der Kontinuität auf die Haut und Nachbarorgane.

Die Drüsen sind teils von harter, teils von weicher Beschaffenheit, zeigen auf dem Durchschnitte ein grauweißes Aussehen und neigen nicht zur Verkäsung und Vereiterung. Selten werden zirkumskripte Nekrosen im Gewebe beobachtet, ebenso kann Amyloidentartung auftreten.

In manchen Fällen finden sich in den verschiedensten inneren Organen, wie Herz, Leber, Pankreas, Nieren, Lunge usw., größere Tumoren, Knötchen oder flächenhafte Neubildungen von lymphatischem Gewebe, ferner können follikuläre Schwellungen im Rachen, Magen und Darmkanal bestehen.

In den meisten Fällen ist auch die Milz vergrößert, zeigt eine mittlere Konsistenz und neben einer allgemeinen follikulären Hyperplasie häufig auch unregelmäßige eingelagerte grauweiße lymphatische Herde.

Diese multiplen drüsigen Hyperplasien mit malignem Krankheitsverlaufe sind von Virchow wegen ihrer Neigung zur Metastasenbildung als „Lymphosarkome“ bezeichnet worden, doch wird heute von den meisten Autoren der Begriff der „Lymphosarcomatosis“ nicht für die generalisierten Lymphome der geschilderten Art gebraucht, sondern für die mehr regionär wuchernden Drüsensarkome, welche meist von den follikulären Apparaten der Rachenorgane oder den mediastinalen Drüsen ausgehen und nach Art echter Sarkome sich nicht auf das Organ beschränken, also nicht intrakapsulär bleiben, sondern auf die Umgebung überwuchern und vorzugsweise die benachbarten Drüsen angreifen, während die entfernteren häufig ganz frei bleiben können. Dieses meist sehr maligne Sarkom der Drüsen ruft wie alle malignen Tumoren ebenfalls Kachexie hervor, kann aber nach der Natur der pseudoleukämischen Erkrankungen nicht zu den anatomischen Grundlagen derselben gerechnet werden.

Nach den neueren Untersuchungen müssen wir **drei histologisch und ätiologisch verschiedene Drüsenerkrankungen** als anatomische Substrate der Pseudoleukämie annehmen:

1. **die einfache Drüsenhyperplasie,** das Lymphoma simplex;
2. **die tuberkulöse Drüsenhyperplasie,** das Lymphoma tuberculosum;
3. **die Drüsenhyperplasie bei tertiärer Syphilis,** das Lymphoma gummosum.

Wie wir sehen werden, ist das klinische Bild der Pseudoleukämie vollkommen das gleiche, mag die Drüsenhyperplasie auf Lymphomatosis der ersten, zweiten oder dritten Gruppe beruhen. Es liegt daher

durchaus kein Grund vor, die Lymphome der ersten Gruppe als „echte“ von denen der beiden anderen Gruppen abzusondern, vielmehr ist gerade durch diese Versuche der anatomisch-ätiologischen Differenzierung eine Kompliziertheit geschaffen worden, die um so weniger gerechtfertigt ist, als es selbst bei direkter Untersuchung der in vivo exstirpierten Drüsen oft ganz unmöglich ist, zu entscheiden, ob z. B. eine einfache Drüsenhyperplasie oder eine syphilitische vorhanden ist, und da ferner auch die tuberkulöse Grundlage oft nur sehr schwierig zu erkennen ist.

Solange wir also nicht feinere und sicherere Merkmale haben, um am Krankenbette und auch am Drüsenpräparate selbst die histologisch-ätiologische Frage der Drüsenschwellungen lösen zu können, ist es nicht berechtigt, nach diesen Kriterien von „echter“ und „unechter“ Pseudoleukämie zu sprechen, vielmehr wird die Diagnose „Pseudoleukämie“ nach den klinischen Befunden gestellt werden müssen, und man kann, falls es gelingt, die Natur der Drüsenschwellung zu erkennen, von **„Pseudoleukämie mit einfach lymphomatösem** oder **tuberkulösem** oder **gummösem Ursprung“** sprechen, wie wir von perniciöser Anämie intestinalen oder posthämorrhagischen oder toxischen Ursprungs sprechen.

1. **Das einfache Lymphom** zeigt nach Virchow eine harte Form, bei welcher vornehmlich das retikuläre Gewebe hyperplastisch geworden ist, und weichere Formen, bei welchen hauptsächlich die zelligen Elemente an der Hyperplasie beteiligt sind. Es handelt sich in jedem Falle vorwiegend um eine Vermehrung der normalen Lymphzellen, um einfache hyperplastische Zustände und Übergänge von der harten in die weiche Form, d. h. zwischen zelliger und bindegewebiger Wucherung, sind häufig zu beobachten.

Diese Hyperplasie beschränkt sich nicht auf die Lymphdrüsen, sondern der gesamte lymphatische Apparat kann in Mitleidenschaft gezogen sein, und es finden sich demgemäß häufig Hypertrophien der Follikel der Milz, des Darmtraktus, der Tonsillen.

Hierzu kommen die Metastasenbildungen, welche sich besonders in der Milz zu den follikulären Hyperplasien hinzugesellen und in fast allen Organen als verschieden große Tumoren auftreten können, welche im allgemeinen dieselbe Struktur aufweisen wie die hyperplastischen Lymphdrüsen.

Eosinophile Zellen sind von Goldmann u. a. in den lymphomatösen Tumoren gefunden worden, sie kommen aber keineswegs nur bei der einfachen Drüsenhyperplasie vor, sondern, wie F. Fischer nachgewiesen hat, auch bei dem tuberkulösen Lymphom.

2. **Das tuberkulöse Lymphom.** Die Tuberkulose der Lymph-

drüsen ist eine häufige Erscheinung, speziell sind die ausgedehnten Knoten am Halse skrofulöser und tuberkulöser jüngerer Individuen sehr häufige Vorkommnisse. Diese Drüsenschwellungen zeigen in exquisiter Weise die Tendenz, sich von Drüse zu Drüse fortzupflanzen. Die Drüsen selbst erleiden eine käsige Erweichung, sie verschmelzen mit der Haut, gelangen zur Perforation und machen die bekannten fistulösen Drüseneiterungen.

Von diesen gewöhnlichen Formen der Lymphdrüsentuberkulose ist hier nicht die Rede. Vielmehr ist man schon seit längerer Zeit darauf aufmerksam geworden, daß es **generalisierte, durchaus unter dem Bilde des malignen Lymphoms verlaufende Formen von Drüsentuberkulose** gibt, welche sich dadurch auszeichnen, daß sie nicht zur Verkäsung neigen, häufig lange Zeit als anscheinend reine Lymphdrüsenhyperplasien bestehen können und in inneren Organen ganz ähnliche Metastasen von lymphatischem Zellgewebe machen können, wie das bei einfachen Lymphomen beobachtet wird. Schon von Wunderlich wurde auf die Verwandtschaft tuberkulöser Lymphome mit einfachen Lymphomen hingewiesen, auch die Befunde von Riesenzellen, welche Langhans in pseudoleukämischen Drüsen nachwies, sprachen für die Verwandtschaft mit Tuberkulose, und Delafield berichtete über eine generalisierte akute Lymphdrüsentuberkulose, welche das Bild des malignen Lymphoms hervorgerufen hatte.

Diese zunächst noch ungeklärten Beobachtungen erhielten ein ganz besonderes Interesse, als es Askanazy (1888) gelang, in einem ähnlich verlaufenen Falle febriler Pseudoleukämie besonders in den kleinen Lymphdrüsen Tuberkelbazillen mit Sicherheit nachzuweisen. Über einen ganz ähnlichen Fall berichtete sodann Waetzold, welcher es indes unentschieden ließ, ob die in seinem Falle vorhandene Miliartuberkulose als Komplikation zu einer bestehenden Pseudoleukämie hinzutrat. Auch Weishaupt fand Tuberkelbazillen in den geschwollenen Lymphdrüsen und machte darauf aufmerksam, daß eine allgemeine Lymphdrüsentuberkulose unter dem Bilde einer Pseudoleukämie verlaufen könne, und zu derselben Ansicht gelangten Brentano und Tangl, welche die Virulenz der Tuberkelbazillen auch durch Verimpfung auf Tiere nachwiesen.

Weiterhin wurden von Fischer und Sabrazès derartige Fälle beobachtet, welche mikroskopisch keine Tuberkelbazillen in den Drüsen zeigten, dagegen bei Übertragung auf Tiere Tuberkulose erzeugten. Von Troje, Cordua, Jakusiel, Dietrich, Finzi, Ferrari und Çaminotti u. a. sind Beobachtungen über diese merkwürdigen Formen von Drüsentuberkulose mit dem klinischen Bilde der Pseudoleukämie gemacht worden, einen klaren Einblick aber über die Häufigkeit dieses

Befundes hat erst eine umfassende Bearbeitung dieser Frage durch C. Sternberg gebracht, welcher bei dem verhältnismäßig großen Material von **18 Fällen klinischer Pseudoleukämie 15mal Tuberkulose** konstatierte.

Aus diesen neueren Untersuchungen geht hervor, 1. daß es eine tuberkulöse generalisierte Lymphdrüsenschwellung mit Neigung zu lymphatischen Metastasen gibt, welche das typische klinische Bild der Pseudoleukämie zeigt, und 2. daß diese spezifische Drüsenerkrankung wahrscheinlich einem sehr erheblichen Bruchteil aller Fälle von Pseudoleukämie zugrunde liegt.

Es wirft sich nun naturgemäß die Frage auf, ob diese Tuberkulose der Drüsen als eine wirklich spezifische tuberkulöse Drüsenkrankheit anzusehen ist, welche sich auf Grund unbekannter Einflüsse durch den Mangel an Verkäsung und die Neigung zu Metastasierung auszeichnet, oder ob die Tuberkulose der Drüsen nur als Sekundärinfektion eines einfachen Lymphoms anzusehen ist.

Über diese Frage haben sich die Autoren in verschiedener Weise geäußert, indem z. B. Baumgarten und Fischer eine komplizierende Infektion annehmen, während Dietrich, Sternberg u. a. eine echte generalisierte Lymphdrüsentuberkulose als Grundlage pseudoleukämischer Erkrankungen annehmen.

Die Entscheidung über die Frage muß einesteils die histologische, andererseits die bakteriologische Untersuchung liefern, und es ist dabei an die ersten Mitteilungen von Virchow zu erinnern, welcher den mikroskopischen Bau der Lymphome dahin charakterisierte, daß er eine Stellung zwischen den Tuberkeln und dem Sarkom einnehme. Nach den Untersuchungen von Sternberg handelt es sich hier nicht um eine reine Hyperplasie des Gewebes, sondern es finden sich in diesen Drüsen eigenartige Zellen in großer Masse, welche ein- oder mehrkernig mit reichlichem Protoplasma und großen runden polymorphen, intensiv gefärbten Kernen an Geschwulstzellen erinnern, und es finden sich Übergänge der Endothelzellen der Kapillaren in diese großen Formen. Eine Tendenz zur Verkäsung besteht, wie gesagt, nicht, doch finden sich nach Sternberg nicht selten anämisch-nekrotische Herde, zumal in den metastatischen Herden der verschiedenen Organe, in deren Gewebe sich manchmal typische Riesenzellen finden. Tuberkelbazillen lassen sich nicht immer in diesen Drüsen nachweisen, dagegen sind bei einigen Autoren trotzdem Impfversuche auf Tiere positiv ausgefallen.

Man wird nach diesen Angaben in Zukunft unterscheiden müssen zwischen solchen Lymphomen, welche das histologische Bild der einfachen Drüsenhyperplasie mit vereinzelten eingesprengten

Tuberkeln oder Riesenzellen mit Tuberkelbazillen zeigen, wie dies Borst, Reed, Fischer als Regel annehmen, und solchen, welche die histologisch veränderten Strukturverhältnisse nach Sternberg zeigen, denn es ist wohl möglich, daß die erste Gruppe als einfache Sekundärinfektion eines bestehenden Lymphoma simplex durch Tuberkelkeime, die zweite Gruppe als spezifische tuberkulöse Drüsenaffektion anzusehen ist.

Auch Benda bringt die Lymphome in enge Beziehung zur Tuberkulose, da auch er häufig tuberkulöse Veränderungen in denselben fand; er faßt indes die malignen Lymphome nicht als ätiologische Einheiten auf, sondern nimmt an, daß sie Granulationsgeschwülste seien, welche durch den Reiz verschiedener Toxine zur Entwicklung gelangen.

Askanazy ist der Ansicht, daß wirkliche entzündliche Veränderungen an den Lymphomen und auch tuberkulöse Gewebsveränderungen als Komplikationen der einfachen lymphomatösen Hyperplasie anzusehen sind.

Auch Henke betont in seiner „Geschwulstdiagnostik“ die nahen Beziehungen lymphomatöser Bildungen zur Tuberkulose und weist darauf hin, daß negative Impfversuche mit exzidierten Drüsen nicht ohne weiteres gegen Tuberkulose sprechen.

Zur definitiven Beurteilung dieser schwierigen Fragen reicht das bisherige Beobachtungsmaterial noch nicht aus; so viel steht jedenfalls fest, daß ein nicht kleiner Teil aller Fälle von Pseudoleukämie auf einer Drüsenschwellung mit tuberkulöser Infektion der Drüsen beruht, und daß diese Form weder durch einen besonderen Krankheitsverlauf, noch durch besondere Symptome charakterisiert ist, da der Blutbefund, wie auch das Auftreten von Fieber, ja sogar die erheblichen Besserungen des Krankheitszustandes nach Arsengebrauch und Röntgenbehandlung sich hier in ganz gleicher Weise verhalten wie beim Lymphoma simplex.

3. **Das gummöse Lymphom.** Es ist bekannt, daß, so häufig auch Drüsenschwellungen im sekundären Stadium der Syphilis beobachtet werden, doch die eigentlichen gummösen Bildungen in den Lymphdrüsen verhältnismäßig sehr selten sind. Diese Tatsache ist von den besten Kennern der Syphilis, von Ricord, Neumann, Virchow, Fournier u. a. anerkannt worden, und die interessante Literatur über diesen Gegenstand ist zum Teil von Lustgarten, neuerdings in sehr übersichtlicher Weise von Löwenbach zusammengestellt worden. Hieraus geht hervor, daß die an und für sich seltene tertiäre, d. h. gummöse Drüsensyphilis durchaus das klinische Bild des malignen Lymphoms zeigen kann, und es finden sich Äußerungen der erfahrensten Chirurgen, wie Langenbeck und Esmarch, welche dahin

gehen, daß durch die genaueste klinische Untersuchung diese gummösen Lymphome mit Sicherheit oft nicht von den einfachen Lymphomen zu trennen sind, ja daß sogar nach Exstirpation der Drüsen das histologische Bild keineswegs immer mit Sicherheit Aufschluß über die Natur der Lymphdrüsenschwellung gibt. Tatsächlich haben die erfahrensten Chirurgen gelegentlich Exstirpationen von Drüsen vorgenommen, welche als maligne Lymphome imponierten, sich jedoch de facto als gummöse Lymphome erwiesen, und andererseits geht aus Publikationen von Ramage, Lannois und Lemoine, v. Zeißl, Guttmann, Montgomery und Löwenbach hervor, daß in zahlreichen Fällen von multipler Lymphdrüsenschwellung mit dem Charakter des malignen Lymphoms nur der Erfolg der antisyphilitischen Kur die gummöse Grundlage des Leidens sicherstellt.

Der Verlauf des gummösen Lymphoms, wenn es sich selbst überlassen bleibt, kann verschieden sein. Denn es scheint in einigen Fällen eine spontane Rückbildung einzutreten, in anderen Fällen dagegen kommen die Drüsen zur Einschmelzung, so daß ein Gefühl der Fluktuation entsteht, die Haut verfärbt sich darüber dunkelrot, wird immer dünner, und schließlich kommt es zur Perforation und Bildung eines syphilitischen Geschwürs. In diesem Stadium ist die Diagnose des gummösen Lymphoms verhältnismäßig am leichtesten. Im übrigen zeichnen sich diese Lymphome durch ihre verhältnismäßige Gutartigkeit aus, da sie auf eine antisyphilitische Kur, besonders auf Jodgebrauch, nach Angabe der Autoren, mit auffälliger Schnelligkeit verschwinden.

Freilich darf man meines Erachtens nicht so weit gehen, alle Drüsenschwellungen, welche auf Jodgebrauch zurückgehen, ohne weiteres als syphilitischen Ursprunges zu bezeichnen, denn man sieht in der klinischen Beobachtung tatsächlich häufig denselben Effekt auch bei sicher nichtsyphilitischen Lymphdrüsenschwellungen. Indes ist doch in der Literatur eine solche Fülle von sicheren Beobachtungen niedergelegt, daß an der Tatsache des Vorkommens gummöser Lymphome mit dem klinischen Bilde der Pseudoleukämie nicht gezweifelt werden kann. Über den Blutbefund bei diesen Formen ist sehr wenig bekannt. In der Arbeit von Löwenbach findet sich kurz erwähnt, daß eine Leukocytenvermehrung nicht bestanden habe.

Auch über den histologischen Befund in den gummösen Drüsen ist wenig bekannt, und nur so viel ist von jeher beobachtet worden, daß auch bei diesen Drüsenschwellungen die zelligen Elemente eine auffällige Persistenz und sehr geringe Neigung zu regressiver Metamorphose haben. Andererseits sahen wir schon, daß Erweichungen mit nachfolgendem Durchbruch bei langem Bestehen vorkommen können.

Löwenbach beschreibt die histologischen Veränderungen in exstirpierten, sicher gummösen Drüsen derartig, daß die Tumoren aus einem eigenartigen Gewebe bestehen, in welchem die normale Lymphdrüsensubstanz durch ein maschiges Netz von Bindegewebsfibrillen verdrängt ist, so daß man nur noch Resten von wirklicher Drüsensubstanz begegnet. In diesem Bindegewebsnetz finden sich zum Teil Lymphocyten, besonders in der Peripherie, im Zentrum dagegen, die Hauptmasse des Tumors ausmachend, eine Art von Zellen, welche Endothelien oder Epithelien sehr nahe stehen, eine erhebliche Größe besitzen, so daß sie zum Teil an Riesenzellen erinnern, mit einem reichlichen, fein granulierten Protoplasma versehen sind und einen oder mehrere sehr große, intensiv färbbare Kerne aufweisen, welche nicht selten Karyokinesen zeigen. Diese Zellen unterscheiden sich nach Löwenbach in ihrem ganzen Verhalten deutlich von den durch Sternberg bei Tuberkulose gefundenen, und es bleibt abzuwarten, ob dieser eigentümliche Befund beim gummösen Lymphom sich auch in anderen Fällen wird erheben lassen. Wie schon bemerkt, ist die Literatur über hämatologische und histologische genaue Untersuchungen beim gummösen Lymphom einstweilen noch spärlich.

Wie schwierig die anatomische Diagnose dieser gummösen Lymphome ist, geht daraus hervor, daß z. B. Ziegler „die Entscheidung mehr im klinischen Verhalten, als in der histologischen Untersuchung“ findet.

Das Wesen der Pseudoleukämie.

Ein kurzer Rückblick auf die vorhergehenden Ausführungen ergibt, daß die mit progredienter Kachexie verlaufenden Lymphdrüsenschwellungen, welche man wegen ihrer Ähnlichkeit mit Leukämie als Pseudoleukämie bezeichnet, ein völlig einheitliches klinisches Krankheitsbild darstellen, trotzdem die Natur der Drüsenerkrankung in den einzelnen Fällen verschieden ist.

Wie anfangs erwähnt, hat man versucht, die reinen Hyperplasien der ersten Gruppe den tuberkulösen und gummösen Lymphomen als „wirkliche“ oder „echte“ Pseudoleukämien gegenüberzustellen, und zwar auf Grund folgender Kriterien:

1. auf Grund der anatomischen Veränderungen der Drüsen,
2. auf Grund des Blutbefundes und
3. wegen der nahen Beziehungen der ersten Gruppe zur Leukämie.

Daß diese Unterscheidungen außerordentlich verwirrend gewirkt haben, ist bereits im Anfange dieses Kapitels hervorgehoben worden, denn wenn man eine „wirkliche“ oder „echte“ Pseudoleukämie, auf

deutsch: falsche Leukämie, von einer „falschen“ oder „unechten“ scheiden soll, so kommt man zu sprachlichen und begrifflichen Unmöglichkeiten, welche schließlich jede Logik und damit auch jede Verständigung über den Krankheitsbegriff selbst ausschließen.

Tatsächlich haben wir gesehen, daß die anatomischen Unterscheidungen der verschiedenen Drüsenerkrankungen so unsicher sind, daß auch heute noch der Ausspruch von Virchow über „die geringfügige Rolle der mikroskopischen Untersuchung“ gilt: „kann sie ja nicht einmal zeigen, ob man syphilitische, leukämische, pseudoleukämische oder andere Drüsenschwellung vor sich hat, da eben alle diese auf Hyperplasie der Lymphzellen beruhen“. Wir können also der klinischen Diagnose selbst an exstirpierten Drüsen keineswegs immer eine sichere anatomische Grundlage geben.

Der zweite Punkt, daß der Blutbefund die Fälle der reinen Hyperplasie von den anderen Formen unterscheiden lasse, ist bereits oben als nicht haltbar erwiesen worden.

Drittens ist das einfache Lymphom in besonders nahe Beziehungen zur Leukämie gebracht worden, weil in einzelnen Fällen ein Übergang in Leukämie beobachtet wurde, und man hat diese Form als „aleukämisches Vorstadium der Leukämie“ bezeichnet, ja man ist so weit gegangen, zu behaupten, daß jede sog. echte Pseudoleukämie nichts weiter sei, als ein aleukämisches Vorstadium, und daß das leukämische Endstadium nur aus dem Grunde in vielen Fällen nicht zur Beobachtung käme, weil der tödliche Ausgang schon vorher eintrete.

Gegenüber dieser Auffassung ist zunächst geltend zu machen, daß die Beobachtungen von dem Übergang einer Pseudoleukämie in Leukämie einer eingehenden Kritik zum Teil nicht standhalten, weil der hämatologische Befund in vielen Fällen keineswegs einwandfrei erhoben worden ist und daher berechtigte Zweifel bestehen, ob es sich wirklich um ein leukämisches Blutbild gehandelt hat. Jedenfalls dürfte der Übergang einer Pseudoleukämie in echte Leukämie ein sehr seltenes Ereignis sein. Aber abgesehen hiervon berechtigt nichts dazu, wegen eines gelegentlichen Überganges unserer Erkrankung in Leukämie von einem aleukämischen Vorstadium zu sprechen, denn wir wissen, daß z. B. auch chronische Malariakachexie, ja sogar perniciöse Anämie gelegentlich in Leukämie übergehen können, und es wird trotzdem niemand einfallen, hierbei von aleukämischen Krankheiten zu sprechen.

Die älteren Mitteilungen über derartige Übergänge von Pseudoleukämie in Leukämie sind nicht einwandfrei, dagegen sprechen die Beobachtungen von Fleischer und Penzold, Kühnau und Weiß, sowie von Brandenburg dafür, daß tatsächlich derartige Übergänge

vorkommen, bei denen das leukämisch gewordene Blut vorzugsweise den mononukleären Zelltypus aufweist.

Bei der Seltenheit dieses Überganges in Leukämie ist es nicht angängig, den reinen Lymphomen hiernach eine besondere Stellung zu vindizieren, zumal es keineswegs ausgeschlossen ist, daß auch die tuberkulösen Lymphome, die nach Sternbergs Statistik viel häufiger der Pseudoleukämie zugrunde liegen, als man früher ahnte, gelegentlich in Leukämie übergehen können. Es ist mir ferner sehr fraglich, ob nicht manche echte Leukämie mit lymphoidem Blutbefunde in den ersten Stadien der Entwicklung durch die verhältnismäßig spärliche Einschwemmung von Zellen in die Blutbahn fälschlicherweise als Pseudoleukämie angesprochen worden ist.

Schließlich zeigt auch das Drüsensarkom, welches von allen Autoren nicht zu den pseudoleukämischen Prozessen gerechnet wird, manchmal eine nahe Verwandtschaft mit der Leukämie, wie ein Fall von Strauß beweist, welcher klinisch als lymphoide Leukämie aufgefaßt und von Virchow als Sarkomatose besonders der langen Röhrenknochen demonstriert wurde.

Daß andererseits auch zwischen Lymphomen einfach hyperplastischer Beschaffenheit und Sarkomen Beziehungen bestehen, zeigen die Beobachtungen von Kundrat, Schlesinger u. a., welche einen Übergang von einfachen Lymphomen in Lymphosarkome konstatierten. Ferner wurde schon erwähnt, daß auch Tuberkulose zu einfachen Lymphomen hinzutreten kann, so daß es bei der Obduktion sehr schwierig sein kann, zu entscheiden, ob im gegebenen Falle ursprünglich ein einfaches Lymphom bestanden habe, zu dem sich Tuberkulose hinzugesellt habe, oder ob die Krankheit von vornherein als tuberkulöses Lymphom begonnen habe.

Viel wichtiger als diese Versuche, unter den pseudoleukämischen Erkrankungen künstliche Trennungen auf ganz unsicherer Basis vorzunehmen, scheint mir die Aufgabe, **diese Erkrankungen von multiplen symptomatischen Drüsenschwellungen zu unterscheiden,** die sich im Gefolge so vieler Krankheiten entwickeln.

Bei zahlreichen Infektionskrankheiten, besonders bei Skrofulose und sekundärer Syphilis, finden wir generalisierte Drüsentumoren, die im allgemeinen wohl kleiner als die pseudoleukämischen sind, im übrigen aber sich histologisch in nichts von diesen unterscheiden, und auch der Blutbefund kann in allen diesen verschiedenen Fällen der gleiche sein.

Das einzige echte Unterscheidungsmerkmal dieser verschiedenen Drüsenerkrankungen ist darin zu suchen, daß **bei der Pseudoleukämie der Gesamtorganismus erkrankt ist,** daß eine progrediente Kachexie

vorhanden ist, die mit allgemeiner Abmagerung, häufig mit Fieber, Albuminurie und hämorrhagischer Diathese den Eindruck einer Allgemeininfektion macht, während die einfache Lymphadenitis symptomatica ein rein lokales Leiden darstellt.

Dieses Kriterium der Allgemeinerkrankung unterscheidet die pseudoleukämischen Erkrankungen einerseits von den gewöhnlichen multiplen Drüsenhyperplasien, welche sich im Anschluß an verschiedene Erkrankungen entwickeln. Andererseits zeigen die Beobachtungen bei der Therapie mit Arsen, Jod und neuerdings mit Röntgenbestrahlungen, daß diese Lymphome in ausgedehntem Maße, ja mitunter bis zum völligen Schwinden rückbildungsfähig sind, und zwar sowohl bei einfach hyperplastischer, wie tuberkulöser oder gummöser Natur der Lymphome, so daß sie hierdurch in stringenter Weise von der Gruppe der sarkomatösen Erkrankungen unterschieden sind, welche durch unaufhaltsames regionäres Fortwuchern des Primärherdes charakterisiert sind und auf therapeutische Mittel entweder gar nicht reagieren oder sogar zu schnellerem Fortschreiten angeregt werden, wie man dies z. B. bei Röntgenbestrahlungen beobachtet hat.

Wir gelangen aber mit dieser Definition noch einen Schritt weiter in der Erkenntnis der pseudoleukämischen Erkrankungen.

Handelt es sich bei diesen Erkrankungen, wie wir annehmen, um eine protoplasmazerstörende Infektion des Gesamtorganismus, so müssen wir annehmen, **daß diese Giftstoffe aus den hyperplastischen Drüsen stammen.** Man gelangt zu dieser Annahme zunächst per exclusionem, denn es finden sich bei Pseudoleukämischen weder intra vitam, noch post mortem irgend welche Veränderungen, welche auf eine anderweitige Produktion dieser Gifte hindeuten, speziell ist die Darmfunktion bei vielen dieser Kranken so vollständig normal, daß an Intoxikation von dieser Sphäre her nicht gedacht werden kann. Auch die fiebermachende Wirkung dieser Stoffe kann nicht auf eine Bakterienwirkung zurückgeführt werden, da trotz Fiebers manche Lymphome völlig bakterienfrei sind und sich auch in der Blutbahn keine Bakterien nachweisen lassen.

Direkt läßt sich dieser Einfluß der Lymphadenie auf den Gesamtorganismus bei denjenigen Fällen beobachten, die zeitweilige Remissionen der Kachexie oder wohl gar eine völlige Wiederherstellung erfahren. Hier sieht man, wie die Besserung des Befindens einer Verkleinerung und besonders einer Verhärtung der Drüsen folgt, während umgekehrt mit dem Aufsprießen neuer Drüsenschwellungen, mit dem Wachstum der vorhandenen ein Fortschreiten der Kachexie einhergeht, und wenn dann schließlich bei der Obduktion außer der Wucherung des lymphatischen Gewebes nur sekundäre Organveränderungen, Ver-

fettungen, Blutungen usw. gefunden werden, wenn im Drüsengewebe keinerlei parasitäre Gebilde vorhanden sind, welche den schweren allgemeinen Marasmus zu erklären vermögen, so bleibt nur der Schluß übrig, daß die Hyperplasien des Drüsengewebes selbst es sind, die erstens einen deletären Einfluß auf den Gesamtorganismus und zweitens einen Reiz auf die verschiedensten lymphatischen Apparate ausüben, infolgedessen schließlich oft eine ganz universelle Lymphadenie entsteht.

Der Schlüssel zu diesem malignen Verhalten des hyperplastischen Drüsengewebes ist uns heute nicht mehr so verborgen, seitdem Erfahrungen über die Funktionen anderer drüsiger Organe, wie der Schilddrüse, des Pankreas, der Nebennieren und Ovarien, vorliegen, welche gezeigt haben, daß diesen Organen eigentümliche sekretorische Funktionen zukommen, welche man gegenüber den früher bereits bekannten Funktionen als „innere Sekretionen“ bezeichnet. Daß diese inneren Sekrete der Drüsen sowohl durch ein Fehlen, wie durch ein Übermaß die schwersten Störungen des Allgemeinbefindens hervorrufen, ist heute durch zahlreiche Beobachtungen bei Erkrankungen und Exstirpationen dieser Organe festgestellt, und es liegt außerordentlich nahe, auch bei dem lymphatischen Apparate neben den altbekannten physiologischen Funktionen eine innere Sekretion anzunehmen, welche bei hyperplastischen Zuständen unter Umständen zu einer solchen quantitativen oder qualitativen Mächtigkeit sich steigern kann, daß hieraus toxische Wirkungen auf den Gesamtorganismus und auch auf andere Drüsenregionen resultieren.

Mit dieser Annahme würden wir gleichzeitig für die sonst ganz unverständliche Tatsache der außerordentlichen Gleichartigkeit des klinischen Bildes der Pseudoleukämie die einfachste Erklärung haben, denn, mag die Drüsenschwellung auf einer reinen Hyperplasie beruhen, mag eine tuberkulöse Infektion des geschilderten gutartigen, nicht zur Verkäsung und Vereiterung neigenden Typus vorhanden sein, oder mag ferner das syphilitische Virus die Grundlage des Leidens bilden, so kann man sich sehr wohl vorstellen, daß der Verlauf des Leidens durch den mehr oder minder bösartigen Charakter des die Drüsen infizierenden Leidens beeinflußt wird, daß aber die eigentümliche Kachexie in jedem Falle ganz gleichartig durch die übermäßige Sekretion der gewucherten Drüsensubstanz hervorgerufen wird.

Ob diese toxische Wirkung sich bei Drüsenschwellungen durch kumulative Wirkung des inneren Sekretes infolge des manchmal jahrelangen Bestehens solcher Drüsenschwellungen einstellt, und ob eine Disposition des Organismus bei einzelnen Menschen die toxische

und irritative Wirkung dieser Stoffe begünstigt, ist einstweilen nicht sicher zu sagen, doch ergibt die Beobachtung in der Praxis, daß der alte humoralpathologische Begriff der „lymphatischen Konstitution“ auch heute noch in dem Sinne zu Recht besteht, daß es Menschen gibt, welche auf jede geringfügige Infektion mit auffällig heftiger Lymphangitis und Lymphadenitis reagieren, während andere Menschen eine ebenso auffällige Widerstandsfähigkeit der lymphatischen Apparate zeigen. Es liegt deshalb sehr nahe, anzunehmen, daß die Entstehung einer Pseudoleukämie durch eine Disposition des lymphatischen Systems begünstigt wird.

Ob die lymphatischen Herde in den verschiedenen Organen als wirkliche Metastasen und Proliferationen lymphatischer Zellen in fremdartigen Geweben aufzufassen sind, oder ob es sich hierbei um Reizungen gewisser lymphatischer Komponenten dieser Gewebe im Sinne von E. Neumann handelt, muß einstweilen dahingestellt bleiben.

Des weiteren wird durch die Annahme, daß die Pseudoleukämie eine durch Intoxikation von seiten der hyperplastischen Drüsen hervorgerufene Kachexie sei, das vielumstrittene **Verhältnis dieser Krankheit zu der echten Leukämie** geklärt, denn hieraus ergibt sich, wie auch die ganze sonstige klinische Forschung lehrt, daß keine einzige der verschiedenen Arten des Lymphoms eine besondere Verwandtschaft zur Leukämie besitzt oder etwa als „aleukämisches Vorstadium“ oder als „echte“ Pseudoleukämie aufzufassen ist, sondern hiernach ist die Pseudoleukämie ein geschlossenes Krankheitsbild, dessen ätiologische und anatomische Basis eine verschiedene sein kann, das aber an und für sich mit Leukämie gar nichts zu tun hat, da keinerlei Anzeichen einer Knochenmarksaffektion im Blute oder sonstwie vorhanden sind, vielmehr weder die hämoglobinhaltigen noch die farblosen Vorstufen der Blutzellen bei diesen Kranken im Blute irgendwie charakteristisch vertreten sind.

Wenn sich eine echte Leukämie aus einer Pseudoleukämie entwickelt, so ist dies ein interessantes Ereignis, denn es zeigt, daß die toxischen Stoffe so intensiv in ihrer Wirkung oder so reichlich an Menge produziert werden, daß sie eine Proliferation der Markzellen hervorzurufen imstande sind, und wir kommen auf diesem Wege der klinischen Beweisführung zu derselben Auffassung dieser Verhältnisse, welche auf Grund anatomischer Forschungen zuerst von E. Neumann ausgesprochen ist und von Pappenheim in folgender Weise kurz formuliert wird: „befällt der krankhafte Wachstumsreiz zuerst oder allein die Milz oder Lymphdrüsen, deren dehnbare Kapsel dann eben mitwächst, so resultiert bloß Pseudoleukämie; wird in gleicher Weise das Knochenmark

ergriffen und zur Hyperplasie gebracht, so entsteht stets Leukämie."

Bei dieser vollkommenen Übereinstimmung der klinischen und anatomischen Untersuchungsergebnisse dürften die bisher allzusehr in den Vordergrund gestellten Fragen nach der Natur der Drüsenschwellungen und nach ihrem Verhältnis zur Leukämie zwar keineswegs als unwichtig anzusehen sein, man wird ihnen aber die entscheidende Rolle für die Diagnose der Krankheit nicht mehr zugestehen können und daher unnatürliche Scheidungen unter ganz gleichartigen Krankheiten vermeiden, die eine klare Übersicht auf diesem Krankheitsgebiete sehr erschwert haben.

Die Prognose.

Die Prognose dieser Krankheit ist von vornherein stets sehr zweifelhaft. Erst im weiteren Verlaufe des Leidens gewinnt man sichere Anhaltepunkte, indem bei einem Teil der Kranken trotz aller therapeutischen Einwirkungen wenig oder gar keine Besserungen erzielt werden, so daß man annehmen muß, daß hier entweder die Produktion von Giftstoffen eine besonders intensive oder die Widerstandsfähigkeit des Organismus eine so geringe ist, daß die Kachexie unaufhaltsam vorwärtsschreitet.

Günstiger stellt sich die Prognose in bezug auf die Dauer der Krankheit, wenn längere Remissionen im Krankheitsbilde auftreten, wenn die Drüsen sich dabei deutlich verkleinern und verhärten und der allgemeine Ernährungszustand sich bessert. Man kann in solchen Fällen annehmen, daß, wenn auch vielleicht keine Heilung erzielt wird, doch das Leben über Jahre gefristet werden kann.

Am günstigsten dürften die Fälle zu beurteilen sein, welche auf syphilitischer Basis beruhen, denn hier verschwinden die Drüsenschwellungen und die Kachexie nach Jodgebrauch, wie die französischen Autoren berichten, „comme par enchantement".

Aber selbst bei den günstig verlaufenden Fällen wird man die Gefahr des Rezidivierens stets im Auge behalten müssen.

Die Therapie.

Nach aller Erfahrung müssen wir annehmen, daß in der Mehrzahl der Fälle der Anstoß zur Entwicklung der generalisierten Lymphdrüsenschwellung von einer längere Zeit hindurch bestehenden, oft ganz symptomlosen Schwellung einer solitären Drüse oder eines begrenzten Drüsenpaketes aus erfolgt, das vielleicht Jahre hindurch für nichts weiter als einen kleinen Schönheitsfehler, z. B. beim Sitze am Halse, angesehen worden ist. Diese solitären Drüsentumoren sind aber, wie

wir sahen, nur scheinbar inaktiv, in Wirklichkeit können sie sehr aktive Stoffe produzieren, welche zur Infektion weiterer Drüsen einerseits und zur Kachexie andererseits führen können.

Ich halte es deshalb für die erste therapeutische Pflicht, derartige solitäre Drüsentumoren nicht als ganz indifferente Gebilde anzusehen und jahrelang bestehen zu lassen, sondern glaube, daß es unbedingt geboten ist, **solche Drüsen zu exstirpieren,** falls sie nicht auf interne Medikation, Solbäder usw. schwinden, eingedenk des Billrothschen Spruches, daß man diesen Drüsen niemals ansehen kann, was aus ihnen schließlich werden wird. Tatsächlich finden sich bei den Exstirpationen solcher anscheinend solitären Drüsen fast immer reichliche kleinere Drüsentumoren in der Umgebung, die der Palpation nicht zugänglich waren, so daß sich gerade hieraus in aller Deutlichkeit ergibt, daß der primäre Drüsentumor keineswegs inaktiv war, sondern eine zunächst regionäre Infektion veranlaßt hat, deren weitere Folge vielleicht eine Allgemeininfektion gewesen wäre.

Ich halte die prophylaktische Entfernung solcher isolierter Drüsenschwellungen für die beste Schutzmaßregel besonders bei solchen Individuen, welche an und für sich schwächlich sind und vielleicht schon in ihrer Kindheit eine Neigung zu Drüsenschwellungen gezeigt haben.

Die Beseitigung der voll ausgebildeten Lymphome auf chirurgischem, operativem Wege dürfte nur in den seltensten Fällen ausführbar sein, schon wegen der Multiplizität der Drüsenschwellungen und ferner wegen der Unmöglichkeit einer radikalen Beseitigung aller geschwollenen Drüsen, so daß die zurückbleibenden Reste stets zum Ausgangspunkt von Rezidiven werden können. Es wird deshalb seit Billroth, dem sich auch Winiwarter u. a. anschließen, das Hauptgewicht auf die innere Therapie gelegt, und Kundrat ist sogar der Ansicht, daß bei der Operation von Lymphosarkomen die Weiterwucherung der Geschwulst durch Eröffnung neuer Lymphbahnen begünstigt werde.

Durch Hinzutreten einer Eiterung (Eisenmenger), besonders eines Erysipels (Ricochon), sind in einigen Fällen die Lymphome geschwunden, allerdings anscheinend nur vorübergehend.

Durch **intraparenchymatöse Einspritzungen** verschiedener Mittel hat man versucht, die Drüsen zur Verödung und Schrumpfung zu bringen, und von Billroth wird über Versuche mit Einspritzungen von Jodtinktur, Jodjodkalium, Höllenstein, Chinin usw. berichtet, die aber ebenso wie die Galvanopunktur unwirksam blieben.

Am meisten haben sich von diesen intraparenchymatösen Injektionen diejenigen mit **Arsenik** bewährt, welche von vielen Chirurgen bevor-

zugt werden. So verwendet Karewski eine Mischung von Solut. Fowleri mit Aqu. destill. zu gleichen Teilen mit 0,5 % Acid. carbolic. Hierbei ist jedoch zu bemerken, daß der Zusatz von Spiritus und Lavendelspiritus zu der Kaliumverbindung des Arsens in der Fowlerschen Lösung an und für sich als unnötig reizend zu bezeichnen ist, und daß der Karbolsäurezusatz überhaupt überflüssig ist, da die arsenige Säure an sich ein Antiseptikum ist. Es empfiehlt sich also für diese Injektionen das reine und reizlosere Natr. arsenicosum. Aber auch abgesehen hiervon, scheint mir nach fremden und eigenen Beobachtungen die Injektion des Arsens in die Drüsen keinen Vorzug vor der internen, resp. subkutanen Anwendung zu haben, sondern dort wie hier handelt es sich nicht um eine lokale Wirkung, sondern das Arsen gelangt in die gesamte Säftezirkulation und wirkt — wenn man so sagen darf — vom Zentrum aus.

Über die Art dieser Wirksamkeit des Arsens fehlt uns bis heute noch jede Vorstellung, es bleibt aber die Tatsache bestehen, daß nicht nur das einfache Lymphom, sondern sogar das Lymphosarkom Rückbildungen unter Arsengebrauch erfahren, die bei der ersten Gruppe zu Heilungen führen können. Ebenso halte ich es für sicher, daß auch das tuberkulöse Lymphom durch Arsenik beeinflußt wird, denn hierfür sprechen unter anderem Beobachtungen von Karewski, dessen einer Patient durch Arsen geheilt wurde, später aber an Tuberkulose zugrunde ging.

Man wird nach allen bisherigen Erfahrungen das Hauptgewicht nicht auf die lokale Einverleibung des Arsens in die Drüsen, sondern auf die innere Darreichung des Arsens legen müssen, und hier ist wieder zu berücksichtigen, daß bei der Einverleibung per os unzweifelhaft leichter Intoxikationen eintreten, als bei subkutaner Applikation. Da nun, wie alle Erfahrungen gelehrt haben, gerade bei diesen Krankheitsfällen möglichst hohe Arsendosen gegeben werden müssen, und da diese Gaben lange Zeit hindurch fortgesetzt werden müssen, so scheint mir die subkutane Applikation des 1 % Liqu. Natr. arsenicos. (s. S. 342) am zweckmäßigsten. Man beginnt mit der Injektion von 0,1 ccm (1 Teilstrich der Pravaz-Spritze) = 1 mg acid. arsenicos. und steigt bis auf 2,0 ccm = 0,02 acid. arsenicos. pro die. Mehrmonatliche Behandlung ist nötig, wobei man zeitweise Pausen einschieben kann.

Ich habe bei einem 30 Jahre alten Manne mit dieser Therapie ohne jede Vergiftungserscheinungen bei dreimonatlicher Behandlung eine auffällige Verkleinerung der Drüsen eines einfachen Lymphoms beobachtet. Die kugelrunden bis faustgroßen Tumoren wandelten sich zu flachen Scheiben um, narbige Stränge teilten die Drüsen in kleine Abteilungen, dabei wurden die Drüsen hart, gleichsam fibrös sich anfühlend. Zeitweise traten ohne nachweisbaren Grund bei diesem Patienten Fiebererscheinungen auf, welche übrigens durch Salicyl (Aspirin) zu unterdrücken waren, mit Störungen

des Appetits und allgemeinem Unwohlsein verliefen, aber ohne Zeichen von Arsenintoxikation. Während des Fiebers erschien stets die eine oder andere Drüse auffällig weich, und hinterher bildete sich an diesen Stellen deutliche Schrumpfung aus. Eine Probepunktion konnte ich leider nicht machen.

Das Allgemeinbefinden dieses Patienten hob sich in erfreulichster Weise unter dieser Therapie und guter Ernährung. Im Anfang bestand polynukleäre Leukocytose, später ganz normales Verhalten der Blutzellen.

Über einen sehr günstigen Erfolg mit subkutaner Einspritzung von Fowlerscher Lösung berichtet Katzenstein, welcher mit 0,1 Solut. Fowler. beginnend, auf 1,0, später sogar bis zweimal 1,0 ccm pro die stieg und die Behandlung mit Pausen 6 Monate hindurch fortführte, wonach in diesem, auch von v. Ziemssen diagnostizierten, anscheinend schweren Pseudoleukämiefalle alle Drüsen schwanden und der Patient auch noch 5 Monate später gesund war.

Hält man die erwähnte v. Ziemssensche 1% Lösung von Natr. arsenicos. klar und unzersetzt und macht man die Einspritzungen am besten am Rücken unter allen aseptischen Kautelen, so treten keine schweren lokalen Reizerscheinungen auf, und der Schmerz unmittelbar nach der Injektion ist selbst bei den größeren Dosen gering.

Auch mit der Einverleibung des Arsens per os sind seit Billroth von vielen Seiten günstige Erfahrungen gemacht worden, wenn auch, wie gesagt, Vergiftungserscheinungen bei den größeren Dosen leichter eintreten. Es sind hierbei verwendet worden: Acid. arsenicos. in Pillenform, die Fowlersche Lösung und die natürlichen Arsenwässer von Roncegno, Levico, Srebrenica, von denen die Quelle von Roncegno in 1 Liter neben ca. 3,0 g schwefelsaurem Eisenoxyd 0,1 arsensaures Natron und ca. ebensoviel Arsensäure, die stärkere Quelle von Levico neben 2,5 schwefelsaurem Eisenoxyd 0,008 arsenige Säure und die Guberquelle neben 0,37 schwefelsaurem Eisenoxyd 0,006 arsenige Säure enthält.

Einen sehr günstigen Erfolg von dem Gebrauche des Levicowassers sah ich vor zehn Jahren bei einem jungen Arzte, welcher mit multiplen Lymphdrüsenschwellungen in der Inguinalgegend erkrankte, ohne daß eine Spur von geschlechtlicher Infektion vorlag. In kurzer Frist schwollen auch die vorderen Halsdrüsen, die cervikalen und axillaren, sowie auch deutlich palpabel die retroperitonealen Drüsen an, zum Teil zu beträchtlichen Paketen. Eine nennenswerte Kachexie war noch nicht eingetreten, die roten Blutkörperchen waren intakt, es bestand eine leichte neutrophile Leukocytose.

Der Patient gebrauchte auf meinen Rat eine intensive Arsenkur und nahm während mehrerer Monate hintereinander 15 Flaschen Levicowasser ein, bei reichlicher und guter Ernährung sowie Bädern und viel Aufenthalt im Freien. Die Drüsen schwollen bis auf geringe Reste in der Inguinalgegend ab, der Patient ist seitdem fähig, eine ausgedehnte Praxis zu treiben und ist, abgesehen von gelegentlich auftretenden kleinen Schwellungen der Inguinaldrüsen, die stets bald wieder zurückgehen, in diesen 10 Jahren blühend gesund geblieben.

Das Arsen ist keineswegs als ein Spezifikum gegen pseudoleukämische Lymphome anzusehen, denn in nicht seltenen Fällen bleibt eine günstige Wirkung bei dieser Anwendung aus, indes ist es die Frage, ob diese ungünstigen Erfolge nicht erstens darauf zurückzuführen sind, daß die Arsentherapie in einem zu weit vorgeschrittenen Stadium begonnen wurde, und zweitens, daß sie in zu unregelmäßiger und nicht genügend hoch steigender Dosis durchgeführt wurde. Der letzte Punkt ist bei einer ambulanten Behandlung wohl zu berücksichtigen, und wer die Schwierigkeiten kennt, eine solche steigende Arsenbehandlung in der nötigen Regelmäßigkeit und ohne schädliche Nebenwirkung durchzuführen, wird von vornherein darauf dringen müssen, daß die Patienten sich in stationäre Behandlung unter dauernder ärztlicher Kontrolle begeben, ein Erfordernis, das sich auch aus den gleich zu besprechenden diätetischen Rücksichten ergibt.

Von schädlichen Nebenwirkungen des Arsens sind außer den gewöhnlichen Zeichen des Druckes in der Magengegend, trockenem Munde, Durchfällen, Conjunctivitis usw. besonders lästige, juckende Hautausschläge und Melanose der Haut zu berücksichtigen, die sich zu den an und für sich häufig bestehenden Exanthemen hinzugesellen und bei Aussetzen des Arsens wieder schwinden.

Auch Fieberbewegungen können hiernach auftreten, sog. „Arsenfieber“ (Karewski), die bei der Deutung solcher Fälle, wie sie Pel und Ebstein beschrieben, immer zu berücksichtigen sind.

Von Medikamenten kommt neben dem Arsen vorzugsweise **das Jod** in Betracht. Bei den gummösen Lymphomen wirkt es nach den Berichten besonders französischer Autoren mit geradezu zauberhafter Sicherheit und Schnelligkeit, aber — wie wir schon oben bemerkten — schwinden auch Lymphome, die sicher nicht syphilitischer Natur sind, manchmal in auffälliger Weise auf Jodgebrauch. Man sollte daher in jedem derartigen Falle wenigstens einen Versuch mit Jodnatrium zu 1,5—3,0 g pro die innerlich während einiger Zeit machen.

Die äußere Applikation von Jodtinktur, Jodvasogene usw. scheint eher reizend und ungünstig zu wirken, ebensowenig dürfte die Anwendung anderer zerteilender Salben auf die Haut zweckmäßig sein.

Die Röntgenbestrahlung ist bei den pseudoleukämischen Lymphomen ebenso wie bei der Leukämie von verschiedensten Autoren, auch von mir selbst angewandt worden. Erhebliche Besserungen sahen z. B. P. Krause und M. Cohn, doch sind völlige Heilungen bisher nicht beschrieben worden und man wird erst in einigen Jahren hierüber ein sicheres Urteil fällen können. Von besonderem Interesse wird es sein, zu untersuchen, ob auch die eigenartigen Formen tuberkulöser Lym-

phome des Sternbergschen Typus auf diese Bestrahlungen reagieren werden. Daß die gewöhnliche Lymphadenitis tuberculosa nicht günstig beeinflußt wird, berichtet Krause und ebenso erwähnt dieser Autor, daß bei einem Lymphosarkom die metastatischen Drüsenpakete eher größer infolge der Bestrahlungen wurden.

Von **Massage der Drüsen** will man geradezu schädliche Wirkungen, d. h. Fortschreiten und Propagation der Schwellungen gesehen haben.

Dagegen begünstigen **Solbäder** mit Kreuznacher Mutterlauge oft in deutlicher Weise die Rückbildungsprozesse in den Drüsen.

Eisen und Chinin können zur Beseitigung der Anämie angewandt werden, das Chinin wirkt auch in manchen Fällen auf die zeitweise auftretenden Fieberbewegungen, die auch durch andere Antipyretica oft sehr gut zu beeinflussen sind. So sah ich in mehreren Fällen nach kleinen Dosen von Aspirin und in anderen Fällen nach Pyramidon dauerndes Absinken der Fiebertemperaturen.

Von größter Wichtigkeit ist es, der drohenden Kachexie durch gute Ernährung und sorgfältige Pflege entgegenzuwirken, und gerade aus diesem Grunde sind die Erfolge der Krankenhausbehandlung, wo die Patienten allen körperlichen Anstrengungen entzogen sind, der ambulanten Therapie überlegen.

Eine gute, leicht verdauliche Kost mit reichlichem Milchgenuß, wenig oder gar keinem Alkohol, dabei leichte Massage der Extremitäten, Aufenthalt im Freien resp. gut ventilierten Räumen sind notwendig.

Von Stein ist zur Vermeidung von Darmfäulnis, der er eine Bedeutung bei dieser Krankheit wie bei gewissen Formen der perniciösen Anämie beimißt, Salol zu 1 g mehrmals pro die empfohlen worden, doch scheint mir dies nicht bei allen Fällen notwendig. Immerhin ist für regelmäßige Stuhlentleerung zu sorgen und da, wo Indikanurie besteht, könnten die auf S. 338 näher besprochenen Maßnahmen in Frage kommen.

2. Splenomegalie. Anaemia splenica. Morbus Banti.

Schon den älteren Ärzten waren Krankheiten bekannt, welche bei auffälliger Vergrößerung der Milz mit Anämie und Kachexie verliefen und als „primärer Milztumor mit Anämie“ bezeichnet wurden. Nach der Entdeckung der Leukämie fand sich, daß keineswegs alle diese lienalen Tumoren mit leukämischem Blutbefunde einhergingen, sondern ähnlich wie gewisse Lymphdrüsentumoren unter Anämie und Kachexie zum Tode führten, so daß sie von Griesinger, Gretsel, Strümpell u. a. als „Anaemia splenica“, von anderen als „Splenomegalie“ für eine lienale Form der pseudoleukämischen Erkrankungen angesprochen wurden.

Es ist das Verdienst von Banti, das Wesen dieser Erkrankungen zuerst in klarer Weise erkannt und nachgewiesen zu haben, daß es primäre Erkrankungen der Milz gibt, welche in eigentümlicher Weise zu einer Infektion des Gesamtorganismus führen.

Banti beschrieb als **„Splenomegalie mit Lebercirrhose"** Krankheitsfälle, welche vornehmlich bei jugendlichen Individuen vorkommen und in ihrer Ätiologie vollkommen dunkel sind, da Malaria, Syphilis und Potatorium ebenso wie Vergiftungen auszuschließen sind und nur Verdauungsstörungen als disponierende Momente in Frage kommen.

Es entwickelt sich im Anschluß an diese primäre Milzschwellung allgemeine Kachexie und Anämie und besonders eine chronische Entzündung des Lebergewebes, welche in den letzten Stadien der Krankheit das ausgesprochene Bild der Laennecschen Cirrhose darbieten kann. Im Blute dieser Kranken finden sich Herabsetzungen der Zahl der roten Zellen, mäßige Poikilocytose, keine Leukocytose. Im Verlaufe der Krankheit können sich Blutungen, Dyspnoe, Ödeme, speziell Ascites und Icterus einstellen. Der Urin ist anfänglich normal, enthält später Urobilin und Bilirubin.

Als **anatomische Grundlage** dieser Krankheit beschreibt Banti eine trabekuläre und follikuläre Hyperplasie der Milz (Fibroadenie), bei welcher sich in späteren Stadien ausgedehnte fibröse Umwandlungen der Pulpa entwickeln. Die Vena lienalis zeigt atheromatöse Veränderungen ihrer Wände, und in der Leber finden sich periportale Entzündungsprozesse, die sich in den interlobulären Spalten ausbreiten und schließlich das typische Bild der portalen Cirrhose darbieten. Die Krankheit verläuft in 5—7 Monaten zum Tode, falls kein therapeutischer Eingriff erfolgt.

Banti faßt diese Krankheit als eine **chronische Vergiftung** auf, welche durch Stoffe hervorgerufen wird, die sich in der primär erkrankten Milz bilden und in erster Linie durch das Pfortaderblut in die Leber gelangen, wo sie lokal entzündungserregend, weiterhin aber anämisierend und protoplasmazerstörend wirken.

Der direkte Beweis für diese Anschauung ist von Banti und später von anderen dadurch erbracht worden, daß nach Exstirpation der Milz eine völlige Heilung eintritt, selbst wenn bei der Operation schon Zeichen von Leberschrumpfung zu finden waren.

Diese Angaben von Banti sind bald nach ihrem Bekanntwerden von anderen Autoren in ihren wesentlichsten Punkten und besonders in der Auffassung des ganzen Krankheitsbildes als einer primären Milzerkrankung bestätigt, in Einzelheiten erweitert worden und haben sich für die klinische Auffassung, sowie auch für die rationelle Therapie äußerst fruchtbringend erwiesen. Ich verweise hierbei auf die Arbeiten

von Cavazzani, Bonardi, Terrile, Rinaldi, Maragliano, Benvenuti, Sciolla, Sippy, Gilbert und Fournier, Bessel-Hagen, Gabbi, Senator, ferner von Kast, Borissowa, Springthorpe (letztgenannter beobachtete 6 Fälle in einer Familie), welche teils über klinische Beobachtungen, teils über operative Erfolge berichten.

Aus diesen Publikationen geht hervor, daß die Lebercirrhose nicht in allen Fällen ausgesprochen vorhanden zu sein braucht, mithin auch der Ascites nicht immer als Folgeerscheinung der Cirrhose auftritt (Senator), sondern als Folge der durch die Milzschwellung veranlaßten Stauung, oder der anämischen Blutbeschaffenheit, oder, wie Senator meint, als Folge der Verlegung der Lymphwege durch gleichzeitig geschwollene Mesenterialdrüsen aufzufassen ist.

Gilbert und Fournier machen in bezug auf das Verhältnis von Milzschwellung und Leberentzündung darauf aufmerksam, daß beide Organe auch gleichzeitig durch denselben Giftstoff infiziert sein können, daß sich aber die Leberaffektion langsamer entwickelt als die Milzschwellung.

Bei der Infektion selbst spielen Bakterien sicher keine Rolle, da es weder Sciolla, noch Sippy, noch Senator gelang, im Blute und Milzsafte Bakterien nachzuweisen, dagegen ist von mehreren Seiten wohl mit Recht darauf aufmerksam gemacht worden, daß auch die chronische Malaria-Infektion der Milz den ersten Anstoß zur Bildung der Giftstoffe geben kann.

Während die Bantische Auffassung vom Wesen dieser Splenomegalien vielfachen Anklang bei den Klinikern fand, wurde sie auf der anderen Seite vom anatomischen Standpunkte aus lebhaft bestritten. Marchand und Chiari sind auf Grund histologischer Untersuchungen der Ansicht, daß in den Fällen Bantischer Krankheit die Milzerkrankung nicht das Primäre, sondern höchst wahrscheinlich die Lebererkrankung vorangegangen sei, höchstens könnten beide Zustände sich gleichzeitig entwickelt haben.

In diesem letzteren Falle und auch bei manchen anderen derartigen Vorkommnissen glauben beide Anatomen an die Wirkung kongenitaler Syphilis, in anderen Fällen an eine einfache primäre interstitielle Hepatitis mit sekundärer Milzschwellung. In ähnlicher Weise äußern sich andere Anatomen z. B. auch Kauffmann in seinem bekannten Lehrbuche.

Diesen anatomischen Beanstandungen gegenüber muß aber mit allem Nachdruck betont werden, daß auch bei sicherem Nachweise von kongenital luetischen Erkrankungen der Milz nicht im geringsten die Kardinalfrage entschieden ist, wodurch die zunehmende

Anämie und Kachexie bei diesen Kranken zustande kommt, da die konsekutiven Leberveränderungen bei vielen dieser Fälle keineswegs so weit vorgeschritten sind, um diese Krankheitserscheinungen zu erklären. Zweifellos ist in den meisten Fällen kongenitale Syphilis nicht die Primärursache der Splenomegalie, und wir können daher aus den Beobachtungen von Marchand, Chiari u. a. nur denselben Schluß ziehen, wie bei der perniciösen Anämie und der lymphatischen Pseudoleukämie, daß das gleiche klinische Krankheitsbild durch verschiedene histologische Organveränderungen bedingt sein kann.

Gegenüber diesen Einwendungen und ähnlichen Anschauungen von Dock und Scott Warthin, welche die Milzveränderungen bei diesen Fällen auf Störungen im portalen Blutabfluß zurückführen, und von Albu, welcher die Bantische Krankheit lediglich als eine Abart der cirrhösen, im portalen Abflußgebiete auftretenden Entzündungsprozesse auffaßt, steht die unwiderlegliche, u. a. auch von mir selbst bei einem völlig geheilten Falle gewonnene Erfahrung, daß 1. die Splenomegalie bereits enorme Grade haben und zu allgemeiner Kachexie geführt haben kann, während die Leber lediglich hyperämische Veränderungen aufweist; 2. sprechen die inzwischen von zahlreichen Operateuren beobachteten Heilerfolge für die Annahme eines primären Milzleidens um so sicherer, je weniger sich die sog. Talmasche Operation, d. h. die Laparotomie mit Verlötung der peritonealen Überzüge und Schaffung von Kollateralen bei der gewöhnlichen Lebercirrhose bewährt hat.

Daß aber tatsächlich nicht etwa die Schaffung von Kollateralen, wie dies Albu vermutet, im Gefolge der Milzexstirpation den günstigen Erfolg dieser Operation bei Morbus Banti bewirkt, zeigt eine schlagende Beobachtung von Umber, welcher bei einem 15jährigen Knaben mit Splenomegalie und progredienter Anämie und Kachexie durch exakte Analysen des Stoffwechsels einen hochgradigen toxischen Eiweißzerfall (Bestimmung des Gesamtstickstoffes und der Purinbasen) konstatierte, welcher nach glücklich ausgeführter Splenektomie mit einem Schlage sistierte, worauf sich ein stetig zunehmender N-Ansatz entwickelte, so daß der Patient in blühender Gesundheit entlassen wurde.

Hier ist demnach die Richtigkeit der Bantischen Auffassung zur vollen Evidenz erwiesen und es kann füglich für den klinischen Verlauf eine Frage zweiten Ranges bleiben, ob der primäre Anstoß zur Milzhyperplasie in dieser oder jener Noxe gegeben ist und ob die histologische Untersuchung der Milz diesen oder jenen Typus der Hyperplasie darbietet.

Mit Recht macht Brugsch im Anschlusse an Umbers Mitteilung zur Bedingung, daß man bei Splenomegalien erst dann von Bantischer Krankheit sprechen darf, wenn durch die klinische Untersuchung der toxogene Protoplasmazerfall nachgewiesen ist, es wird also auch von diesen Autoren die klinische Beobachtung als das entscheidende Moment bei der Differentialdiagnose angesehen.

Bezüglich der Symptome ist zu den ursprünglichen Angaben von Banti ergänzend zu bemerken, daß hämorrhagische Diathesen recht häufig beobachtet sind und zwar Magendarmblutungen (Senator und Osler), Blutungen aus der Nase, dem Munde, aus den Harnwegen und in der Haut.

An der Haut kann nach Osler eine Melanose auftreten, wie bei Pseudoleukämie.

Das Blut ist besonders von Senator genau studiert worden, und es haben sich hier nur die gewöhnlichen Zeichen mittelschwerer Anämien mit Verringerung der Zahl der Erythrocyten und relativ noch stärkerer Hb-Verringerung gefunden, dabei geringe Zahlen von Leukocyten (Leukopenie), zum Teil mit normalen Mischungsverhältnissen der einzelnen Formen, zum Teil mit mäßigem Prävalieren der Lymphocyten.

Fieberbewegungen sind von verschiedenen Autoren beobachtet worden.

Die Bantische Auffassung des Symptombildes der Anaemia splenica deckt sich, wie wir sehen, im allgemeinen mit der oben entwickelten Auffassung der pseudoleukämischen Erkrankung als einer chronischen, von den Drüsenschwellungen ausgehenden Infektion des Gesamtorganismus. Bei beiden Zuständen ist der erste Anstoß zur Entwicklung der Krankheit oft nicht zu ermitteln, bei beiden findet eine lokale Infektion statt, indem bei Pseudoleukämie immer neue Gruppen von Drüsen, bei der Bantischen Krankheit das Lebergewebe in Entzündung versetzt werden, während gleichzeitig diese Allgemeininfektion sich in sehr ähnlicher Weise durch Auftreten von Kachexie, Anämie, Ödemen, Hämorrhagien usw. äußert.

Besonders interessant ist bei der Bantischen Krankheit die Tatsache, daß es möglich ist, die Probe auf das Exempel zu machen, d. h. die Bildung der infizierenden Stoffe in der Milz durch die Exstirpation der Milz indirekt zu erweisen. Nachdem zuerst von Lindfors (nach Angabe von Aspelin) in den Jahren 1892—1897 durch Splenektomie bei großen Milzen gute Erfolge für das Allgemeinbefinden erzielt waren und später die Beobachtungen von Banti, Terrile, Maragliano, Bessel-Hagen, sowie neuerdings von Stevens,

Peacocke, Gordon, Scott, Umber u. a. an einer nicht kleinen Anzahl von Fällen gezeigt haben, daß tatsächlich durch Entfernung der Milz alle kachektischen Symptome beseitigt werden, so wird mit Recht von diesen Autoren gefordert, daß man bei der Splenomegalie nicht wartet, bis ein irreparabler Allgemeinzustand und schwere Cirrhose entstanden sind, sondern daß rechtzeitig, nachdem die Natur des Leidens erkannt ist, die radikale Heilung durch Exstirpation der Milz vorgenommen wird, welche bei dem heutigen Stande der chirurgischen Technik keineswegs als besonders gefährlicher Eingriff anzusehen ist.

Diese Anschauungen decken sich vollkommen mit dem, was oben über die rechtzeitige Exstirpation der verdächtigen Lymphdrüsentumoren gesagt wurde, und ich sehe in diesen Beobachtungen bei der Splenomegalie eine bedeutsame Bestätigung meiner Ansichten über das Wesen der pseudoleukämischen Drüsenerkrankungen.

Nach den neueren Erfolgen bei Röntgenbestrahlungen wird man, bevor man die immerhin nicht gefahrlose Operation vorschlägt, den Versuch machen, die Splenomegalie durch Bestrahlungen von möglichster Tiefenwirkung und Intensität zur Verkleinerung zu bringen. Aus eigener Erfahrung kann ich berichten, daß bei zwei Frauen der Erfolg der Bestrahlungen negativ war, während bei einer dritten Frau und einem 12jährigen Knaben eine sehr gute Verkleinerung mit Besserung des Allgemeinbefindens eintrat, so daß einstweilen die Operation ausgesetzt werden konnte.

Bei dem eminent chronischen Verlaufe des Leidens ist vorläufig ein Urteil über definitive Heilungen durch die Bestrahlungen nicht möglich.

Interessant ist es, die heilsame Wirkung der Milzexstirpation in diesen Fällen mit den absolut ungünstigen Folgen zu vergleichen, welche diese Operation bei der Leukämie gehabt hat, und es ergibt sich auch hieraus der oben betonte prinzipielle Unterschied der pseudoleukämischen Drüsen- und Milzerkrankungen und der gleichen Erkrankungen auf leukämischer Basis, da im ersteren Falle diese Organveränderungen das Primäre des Krankheitsprozesses bilden, während sie bei Leukämie nur sekundäre Begleitsymptome der primären Erkrankung des Knochenmarkes sind.

Die Folgen der Milzexstirpation.

Vielfach begegnet man dem Einwande, daß die Entfernung der Milz ein zu bedeutungsvoller Eingriff sei, um sie als therapeutisches Mittel bei derartigen Kranken auszuführen. Es ist aber nach allen neueren Untersuchungen zunächst nicht zu bezweifeln, daß es Menschen gibt, welche ohne irgend eine Spur von Milzgewebe sich vollständiger Gesundheit erfreuen. Es sind schon früher von Toldt 17 Fälle von angeborenem Milzdefekt berichtet worden, und neuerdings ein ähnlicher Fall von Sternberg, welcher eine 73 Jahre alte Frau sezierte, bei der

weder Milz noch Nebenmilzen zu finden waren, und bei der die Arteria lienalis als ganz schwaches Ästchen zum Magen und zum Colon verlief und sich hier in feine Ästchen auflöste. Ist es also unzweifelhaft erwiesen, daß Menschen ohne irgendwelche Störungen bei vollständigem Fehlen des Milzgewebes zu hohem Alter gelangen können, so liegen aus der neueren Zeit zahlreiche Beobachtungen über Exstirpation der Milz infolge verschiedenartiger krankhafter Veränderungen vor, und auch bei diesen Menschen sind zum Teil nur geringfügige, zum Teil gar keine pathologischen Veränderungen im Gefolge der Milzexstirpation beobachtet worden.

Die häufigste Veränderung, welche man nach Milzexstirpation findet, ist ein vikariierendes Anschwellen der regionären Lymphdrüsen an verschiedenen Körperstellen, doch ist dieses Ereignis, wie eine neuere zusammenfassende Arbeit von Stähelin ergibt, keineswegs bei allen Fällen beobachtet worden, so daß sich ein gesetzmäßiges Verhalten der Lymphdrüsen hieraus nicht konstruieren läßt. Ähnlich verhält es sich mit den Veränderungen der Blutmischung nach Milzexstirpationen. Hier ist zunächst zu betonen, daß die roten Blutkörperchen nach diesem Eingriff überhaupt keine besonderen Veränderungen, und zwar weder beim Menschen, noch beim Tier zeigen, — ein weiterer Beweis, daß unter normalen Verhältnissen die Milz mit der Regeneration der roten Blutkörperchen nichts zu tun hat. Es hat sich aber auch bei Versuchen von Heinz gezeigt, daß entmilzte Tiere anämisierende Einflüsse sehr gut überstehen, so daß auch bei künstlich verschlechterter Blutmischung der Ersatz in ebenso schneller Weise von statten geht, wie bei normalen Tieren.

Auffälliger sind die Veränderungen an den Leukocyten, welche in zahlreichen Fällen beim Menschen wie auch beim Tiere nach der Milzexstirpation ein Ansteigen der Lymphocytenzahlen erkennen lassen, manchmal auch eine Vermehrung der eosinophilen Zellen. Aller Wahrscheinlichkeit nach ist diese Vermehrung der Lymphocyten auf die erwähnte stärkere Tätigkeit der regionären Lymphdrüsen nach der Milzexstirpation zurückzuführen, aber es muß auch hier bemerkt werden, daß dieses Verhalten der Leukocyten keineswegs ein gesetzmäßiges ist, da bei einer Reihe von Menschen auch die Lymphocyten nach der Exstirpation keine nennenswerten Veränderungen zeigten.

Geht somit aus allen diesen Beobachtungen hervor, daß die Milz nicht zu den absolut lebenswichtigen Organen gehört, so wird man aus diesen Beobachtungen zunächst nur den Schluß ziehen dürfen, daß diese geringe Bedeutung der Milz nur für gesundhafte Verhältnisse vorhanden sein dürfte, daß man aber aus diesen Beobachtungen noch nicht ohne weiteres das Organ als schlechthin entbehrlich bezeichnen kann. Es liegen bis jetzt kaum irgendwelche sicheren Beobachtungen darüber vor, wie sich Menschen, denen die Milz entfernt war, beim Befallenwerden von schweren Organerkrankungen oder bei Infektionskrankheiten verhalten. Tierversuche hierüber liegen bereits vor, haben indes für die menschliche Pathologie nur einen bedingten Wert, und es wäre für die Zukunft von größter Wichtigkeit, gerade hierüber bei entmilzten Menschen sorgfältige Beobachtungen anzustellen.

B. Erkrankungen der blutbildenden Apparate mit leukämoidem Blutbefunde.

Während bei unserer Definition der Pseudoleukämie im ursprünglichen Sinne des Wortes das Kriterium des Krankheitsbegriffes darin liegt, daß 1. bei äußerer Ähnlichkeit der Drüsen- oder Milzschwellung mit der Leukämie, 2. bei einem ganz bestimmten typischen Verlaufe und 3. bei ganz ähnlicher progredienter Kachexie in diesen Fällen **die leukämische Blutveränderung fehlt,** gibt es, wie bereits am Eingange dieses Kapitels bemerkt wurde, Erkrankungen, welche zum Teil gar keine Ähnlichkeit mit Leukämie haben, aber trotzdem von verschiedenen Autoren ebenfalls als „Pseudoleukämien" bezeichnet werden, weil durch irgend einen lokalen Reizungs- oder Entzündungsprozeß an irgend einer Stelle des blutbildenden Organsystems Proliferationen von Leukocyten mit vermehrter Ausschwemmung in die Zirkulation vorhanden sind, so daß hier entgegengesetzt zu der ursprünglichen Definition Erkrankungen verschiedener Art deshalb zusammengefaßt werden, weil sie regelmäßig oder auch nur in gewissen Fällen **ein leukämoides Blutbild** zeigen.

Mir scheint es einstweilen überflüssig, darüber zu streiten, ob die ältere Definition der Pseudoleukämie die richtigere ist, oder die letztgenannte. Das Wichtigste ist, daß man sich der verschiedenen Deutung des Begriffes bewußt ist und das ganz verschiedenartige Wesen aller dieser Krankheitszustände vor Augen hat. Die Schwierigkeiten auf diesem Gebiete sind meines Erachtens nicht durch die Krankheitsbilder selbst, sondern vielmehr durch die vielseitigen Bemühungen der Autoren hervorgerufen worden, welche um jeden Preis, selbst um den der Klarheit, die heterogensten Dinge in bestimmte Schemata zusammenzufassen suchen, die teils nach anatomischen, teils nach hämatologischen Gesichtspunkten aufgestellt werden.

Es sind nun aber, wie wir schon bei den pseudoleukämischen Lymphomen sahen, die histologischen und selbst die bakteriologischen Befunde an diesen Hyperplasien bis zum heutigen Tage noch immer nicht klar genug, um hiernach ganz bestimmte und vor allem intra

vitam mögliche Differentialdiagnosen zu stellen, und noch weniger sind die im folgenden zu erwähnenden Veränderungen der Knochen und Drüsen bislang in histologischer Beziehung genügend geklärt, so daß auch die Möglichkeit einer rein anatomischen Differenzierung vorläufig nicht vorhanden ist.

Aber auch das Kriterium der leukocytären Blutveränderungen ist einstweilen nicht scharf genug zu bestimmen, da Veränderungen der Mischungsverhältnisse der Leukocyten oft genug bei Krankheiten vorkommen, welche mit den hier zu besprechenden Affektionen des Markes und der lymphatischen Apparate gar nichts zu tun haben. Ich erinnere hier an das atypische Prävalieren der Lymphocyten bei Hautkrankheiten, ferner an das massenhafte Auftreten von Eosinophilen im asthmatischen Anfalle und bei Helminthiasis, besonders auch an das Prävalieren der Myelocyten bei Leukocytosen im Kindesalter, um zu zeigen, daß Atypien des Leukocytenbildes in verschiedenster Richtung vorkommen, welche mit Erkrankungen der hauptsächlichen hämatopoetischen Apparate gar nichts zu tun haben.

Als Beispiele für die Art der Klassifizierung aller dieser Erkrankungen führe ich die Schemata von zwei Autoren an, welchen ein besonders reiches eigenes Beobachtungsmaterial auf diesem Gebiete zur Verfügung stand.

1. **Einteilung von Türk nach klinisch-anatomischen Gesichtspunkten.**

Lymphomatosen (Sammelbegriff aller lymphatischen Wucherungen).

I. Chronisch gutartiges Wachstum.
   a) alymphämisch,
   b) sublymphämisch (Pseudoleukämie im Sinne von Pinkus),
   c) lymphämisch (chronische lymphoide Lenkämie).

II. Akutes Wachstum.

a) gutartig, b) teilweise aggressiv

1. alymphämisch } Chlorom.
2. sublymphämisch }
3. lymphämisch (akute lymphoide Leukämie).

III. Chronisch-bösartiges Wachstum.
   1. verallgemeinert (Lymphosarkomatose),
   2. regionär (lokales Lymphosarkom).

Wie Türk selbst angibt, bestehen zwischen den einzelnen Gliedern dieser, nach seiner Ansicht eng zusammengehörigen Familie zahlreiche fließende Übergänge.

2. Einteilung der Primärerkrankungen des lymphatischen und hämatopoetischen Apparates von Sternberg.

(Rein anatomische Einteilung.)

A. Lokal begrenzte, homologe (hyperplastische) Gewebszunahmen
  a) mit Ausschwemmung der zelligen Elemente in das Blut und homologer Umwandlung der Gewebe des lymphatischen und hämatopoetischen Apparates, und zwar:
    1. des lymphatischen Gewebes (Ausschwemmung von Lymphocyten) = Lymphatische Leukämie,
    2. des myeloiden Gewebes (Ausschwemmung von Myelocyten) = Gemischtzellige Leukämie;
  b) mit geringer oder ohne Ausschwemmung der zelligen Elemente in das Blut
    3. des gesamten lymphatischen Gewebes in diffuser Weise = Pseudoleukämie,
    4. des lymphatischen Gewebes im Knochenmark in Form von Geschwülsten = Lymphatisches Myelom,
    5. des myeloiden Gewebes im Knochenmark in Form von Geschwülsten = Myeloides Myelom.

B. Auf die Umgebung übergreifende, atypische, mit heterotopen Bildungen einhergehende Wucherungen
  a) mit Ausschwemmung der zelligen Elemente in das Blut
    6. des lymphatischen Gewebes (Ausschwemmung ungranulierter, pathologischer Zellen) = Leukosarkomatose, resp. Chloroleukosarkomatose,
    7. des myeloiden Gewebes (Ausschwemmung granulierter, pathologischer Zellen) = Chloromyelosarkomatose;
  b) ohne Ausschwemmung der zelligen Elemente in das Blut
    8. des lymphatischen Gewebes = Lymphosarkomatose.

Mir scheint für derartige Schematisierungen vorläufig weder das klinische noch das anatomische Beobachtungsmaterial ausreichend zu sein. Weder treffen die von Türk benutzten Kriterien der Gutartigkeit oder der Bösartigkeit des Verlaufes zu, noch kann ich die scharfen Trennungen nach der histologischen Struktur der proliferierten Zellen, wie sie von Sternberg und in noch viel mehr differenzierter Einteilung von Pappenheim versucht werden, für definitiv richtig halten.

Fortwährend erscheinen neue Beobachtungen, z. B. bei den seltenen Chloromen, welche noch vor kurzem z. B. bei Türk in das Schema der Lymphomatosen einrangiert wurden, bis man fand, daß dieselbe Geschwulst auch auf Myelocytenwucherung beruhen könne, worauf von Sternberg eine neue Unterabteilung als Chloromyelosarkom geschaffen wird, und ähnlich verhält es sich beim Myelom, bei dem sogar noch eine dritte Grundform als „Erythroblastom“ in letzter Zeit entdeckt worden ist.

Angesichts dieser offenbaren Unfertigkeit unserer Kenntnisse und

besonders auch der Tatsache, daß die absolute Trennung der farblosen Markzellen in völlig homogene (lymphoide) und granulierte (Myelocyten) nach den Untersuchungen im ultravioletten Lichte mit hochgradig gesteigertem Auflösungsvermögen der mikroskopischen Systeme nicht mehr aufrecht zu erhalten ist, halte ich es für richtiger, ohne Schematisierung im folgenden die Erkrankungen aufzuführen, welche in mehr oder minder weitläufigen Beziehungen zur Leukämie und Pseudoleukämie stehen.

Wir führen demnach in dieser Gruppe an:

1. Echte Geschwülste.

2. Chronische Entzündungen der Lymphdrüsen und der Knochen, welche unter Umständen einen leukämoiden Blutbefund hervorrufen können.

3. Reizungszustände der blutbildenden Apparate unbekannten Ursprungs mit Proliferation sowohl der farblosen wie der roten Zellen.

1. Das Lymphosarkom.

Unter dem Namen Lymphosarkom wurden ursprünglich von Virchow alle Fälle von malignen Lymphomen zusammengefaßt. Neuerdings unterscheidet man jedoch nach dem Vorgange von Kundrat die Lymphosarkome von den einfachen Lymphomen der oben geschilderten drei Gruppen durch ihr eigenartiges malignes, an echte bösartige Geschwülste erinnerndes Verhalten. Nach Kundrat werden vom Lymphosarkom etwa doppelt so viel Männer als Frauen befallen. Das Alter von 20—40 Jahren ist bevorzugt. Über die Ätiologie dieser Geschwülste ist ebensowenig Sicheres bekannt, wie bei den Lymphomen der ersten Gruppe.

Diese Lymphosarkome nehmen ihren Ausgang mit besonderer Vorliebe von den Drüsen des Halses, des Mediastinum und des Retroperitonealraumes, ferner von den follikulären Apparaten des Larynx und des Pharynx. Ihr Wachstum vollzieht sich mehr regionär im Gegensatze zu den früher erwähnten generalisierenden Lymphomen. Die Geschwülste greifen nach Art echter maligner Tumoren auf die Drüsenkapseln über, durchbrechen dieselben, machen Röte, Ödeme und Infiltration der Umgebung, ergreifen die Haut und können, wenn Erweichungen eintreten, zur Perforation der Haut mit Geschwürs- und Fistelbildung führen. Durch dieses maligne Wachstum in die Umgebung kommen beim Lymphosarkom schwere Symptome dadurch zustande, daß sich z. B. Infiltrate der Rachenschleimhaut, der Tonsillen und Zungenfollikel bilden, ferner Kompressionen des Larynx,

der Trachea, der großen Gefäße und verschiedener Nervenstämme ausgeübt werden, welche zu schweren Folgeerscheinungen, besonders auch zu heftigen Schmerzen führen, die beim einfachen Lymphom zu fehlen pflegen.

Die Fortpflanzung dieser Geschwülste geschieht durch direktes Überwuchern einerseits auf die Umgebung, andererseits auf dem Wege der Lymphbahnen, und es kommt nach Kundrat infolgedessen weniger zu Metastasen in denjenigen Organen, die bei gewöhnlichem Sarkom und bei Karzinom zumeist befallen sind, wie besonders der Leber, vielmehr sind viscerale Metastasen beim Lymphosarkom verhältnismäßig selten.

Das histologische Bild zeigt nach Kundrat lymphoide Zellen von verschiedener Größe und Menge, doch auch mehrkernige Zellen und die Struktur der Lymphdrüsen ist durch die Zellwucherungen verwischt. Auch diese Drüsenschwellungen zeigen wenig Neigung zu regressiver Metamorphose. Doch kommt es, wie schon erwähnt, gelegentlich zu Erweichungen mit Durchbruch durch die Haut, und auch Lymphosarkome der inneren Organe, z. B. des Magens, können ulzerieren und in das Peritoneum durchbrechen.

Das klinische Bild des Lymphosarkoms erhält sein Charakteristikum durch die maligne Wucherung mit den erwähnten schweren lokalen Störungen, Infiltrationen, Drucksymptomen, Schmerzen usw. Gleichzeitig pflegt sich gerade bei dieser Form eine stärkere Anämie durch Verminderung der Zahl der roten Blutkörperchen und Abnahme des spezifischen Gewichtes des Blutes zu dokumentieren.

Der Blutbefund scheint nach den bisherigen, nicht allzu reichlichen Beobachtungen ein sehr verschiedenartiger zu sein. Während v. Limbeck Vermehrung der lymphocytären Zellen konstatierte, fand ich selbst bei drei Fällen, welche ich zum Teil über Monate hindurch beobachten konnte, so hochgradige Leukocytosen, daß auf den ersten Blick der Verdacht auf Leukämie entstand, während die genauere Untersuchung ergab, daß die Leukocyten vorzugsweise polynukleäre Neutrophile waren. Sabrazès, Türk und Pinkus fanden im Gegensatz hierzu starke Leukocytenverminderung oder normale Lymphocytenzahlen.

Andererseits fand Türk in einem neueren Falle hochgradige Vermehrung der Lymphocyten und, besonders zahlreiche derartige Fälle beobachtete St. Klein. Die Beobachtungen dieses letzteren Autors, sowie ähnliche von Brandenburg, Reckzeh u. a. beweisen, daß es anatomisch wohl charakterisierte Lymphosarkome gibt, welche meist nach längerem Bestehen einen Blutbefund wie bei der echten „lymphatischen“ oder wie wir sagen „lymphoiden“ Leukämie aufweisen können.

Von Interesse sind ferner hierbei Beobachtungen von Sternberg, welcher bei einem anatomischen Befunde, der in vieler Hinsicht dem Lymphosarkom glich, im Blute hochgradige Leukocytenvermehrung und von diesen wiederum vorzugsweise große einkernige Leukocyten (zu mehr als 90%) fand, während die kleinen Lymphocyten nur spärlich vorhanden waren. Sternberg trennt diese Fälle als Leukosarkomatosen von den Lymphosarkomen einerseits und der lymphoiden Leukämie andererseits.

Die äußerst komplizierten Auseinandersetzungen über die verwandtschaftlichen Verhältnisse der verschiedenen lymphadenoiden Hyperplasien der lymphatischen Apparate und des Knochenmarkes untereinander und besonders zur echten Leukämie, wie sie in den neueren Arbeiten von Türk, Sternberg, Klein, Pappenheim u. a. auf Grund eigener und fremder Beobachtungen in zum Teil sehr weit voneinander abweichender Auffassungsweise enthalten sind, zeigen, daß auf diesem Gebiete noch kaum ein Anfang zu einer allgemein gültigen und akzeptablen Lehre vorhanden ist. Der Grund liegt in den großen Schwierigkeiten, welche die Leukocytenlehre im allgemeinen darbietet, und sich naturgemäß bei ihrer Übertragung auf dieses anatomisch noch so wenig geklärte Gebiet erheblich potenzieren.

Es ist nicht schwer verständlich, daß wenn eine lymphosarkomatöse Wucherung auch das Knochenmark befällt, unter Umständen ein „leukämoider" Blutbefund entstehen kann, indes halte ich für die Mehrzahl der bisher beschriebenen Fälle den Beweis nicht erbracht, daß durch die Leukocytenvermehrung im Blute ein wirklich leukämisches Blutbild entstanden ist, sondern in der Mehrzahl dieser an und für sich spärlichen Fälle kann man nur von einem „leukämoiden" Blutbefunde reden.

Wie wir bei Besprechung des lymphoiden Blutbefundes der Leukämie (S. 414) sahen, finden sich in allen Fällen echter Leukämie, d. h. primärer Markproliferation der Leukocyten, auch solche einkernigen Leukocyten oder ihre Kernreste im Blute, welche sicher nicht aus dem lymphatischen Apparate stammen und somit für die Grundnatur des Leidens auf das Mark hinweisen, wenn auch noch so reichliche kleine Lymphocyten für eine ausschließliche Beteiligung der Lymphapparate an der Zellausfuhr zu sprechen scheinen.

Diesen Kriterien des wirklichen lymphoiden Blutbefundes bei Leukämie scheinen z. B. die Sternbergschen Befunde bei Leukosarkomatose zu entsprechen, im übrigen aber dürfte es sich in den meisten Fällen um eine mehr oder minder hochgradige Lymphocytose, nicht aber um ein lymphoid-leukämisches Blutbild handeln.

Der Verlauf des Lymphosarkoms ist im allgemeinen ein ungünstigerer, das Wachstum der Tumoren in der Regel rapider, die anämisierende Wirkung stärker als bei den Lymphomen. Aber man hat auch Fälle mit Remissionen und längerer Dauer beobachtet, ja es haben sich sogar günstige Beeinflussungen durch Arsentherapie konstatieren lassen (Eisenmenger), welche manche Ähnlichkeit mit der Wirkung bei einfachen Lymphomen haben.

Der Exitus letalis ist in einigen Fällen (Kundrat, Freudweiler) dadurch zustande gekommen, daß sarkomatöse Wucherungen in der Magen- resp. Darmschleimhaut eitrig zerfielen und durch Gefäß-Usur zu einer tödlichen Blutung führten.

Eine Verwandtschaft des Lymphosarkoms mit der Pseudoleukämie in unserer oben geschilderten Auffassung besteht ohne Zweifel in dem ersten Stadium der Erkrankung, wenn noch keine stärkere Überwucherung in die Umgebung der Drüsen stattgefunden hat; denn auch die sarkomatöse Drüsenschwellung dürfte zu einer vermehrten Produktion toxischer Drüsensekrete führen, und die Abmagerung und Anämie dieser Kranken kann daher im Beginne auf dieselbe Weise zustande kommen, wie bei Pseudoleukämie. Später unterscheiden sich diese echten Geschwülste durch ihr malignes Wuchern und schnell zum Tode führende Kachexie von den pseudoleukämischen Erkrankungen.

Eine fernere Verwandtschaft dieser Zustände besteht aber, wie schon oben erwähnt wurde, darin, daß nach Kundrat und neueren Beobachtungen von St. Klein pseudoleukämische Drüsen in Sarkomatose übergehen können, und zwar nicht nur die einfachen Hyperplasien, das Lymphoma simplex, sondern auch tuberkulöse Lymphome, wie aus Freudweilers Bericht hervorgeht.

2. Das Myelom.

Als Myelome bezeichnet man multiple Neoplasmen des Knochenmarkes, welche teils an den Knochen des Schädels, teils am sonstigen Skelett vorkommen und relativ gutartiger Natur sind, da sie keine Tendenz zum Übergreifen auf die Nachbarorgane und zur Metastasenbildung zeigen.

Diese von Virchow und Rustitzky bereits vor längerer Zeit anatomisch näher charakterisierten Geschwülste wurden später von Kahler als die Grundlage einer eigenartigen, klinisch interessanten und wichtigen Krankheitsform erkannt, welche sich in folgenden **Symptomen** äußert:

Die Krankheit kommt bei Männern etwa dreimal so häufig vor,

als bei Frauen, das jüngste bisher beobachtete Alter der Patienten war 45 Jahre. Die Beschwerden der Kranken bestehen in mehr oder minder heftigen Schmerzen der verschiedensten Körpergegenden, je nach dem Ergriffensein des Skeletts. Die Schmerzen ähneln denen bei Spinalirritationen oder Neuralgien oder auch bei Rheumatismen, so daß zunächst die meisten derartigen Kranken auf ihr Nervensystem untersucht und behandelt werden.

Zeitweise können fieberhafte Attacken auftreten.

Von besonderer Wichtigkeit ist die in vielen Fällen z. T. dauernd, öfter intermittiereud auftretende Albumosurie, und zwar handelt es sich hier um den Bence-Jonesschen Körper.

Im Blute sind in erster Linie anämische Veränderungen, bestehend in Herabsetzungen der Zahl der Erythrocyten, beobachtet worden, hin und wieder hat man auch Erythroblasten gefunden. Die Leukocyten zeigen in den meisten Fällen leichte Vermehrungen der Gesamtzahl ohne morphologische Besonderheiten, in einigen Fällen traten Myelocyten auf, dagegen scheint ein wirklich leukämoider Blutbefund bisher bei dieser Form von Knochentumoren nicht beobachtet zu sein.

Von den Symptomen sind weiter von Wichtigkeit die lokalen Erscheinungen von seiten der erkrankten Knochen, welche sich in lebhaften Druckschmerzen, später in Infraktionen, z. B. an den Rippen, oder auch in Spontanfrakturen äußern, so daß in diesen späteren Stadien die Diagnose nicht schwierig ist.

Dieses Symptomenbild, welches man bei Kranken mit chronischen, schwer definierbaren Neuralgien im Auge haben muß, wird von manchen als „Kahlersche Krankheit“ bezeichnet.

Neuere Arbeiten hierüber rühren von Sternberg, Scheele und Herxheimer, Pappenheim, Ribbert, Hoffmann, Jellinek, Harbitz, Abrikossow, Saltykow, Parkes-Weber u. a. her, welche vornehmlich die anatomische Unterscheidung dieser Fälle von Sarkomen und anderen Geschwülsten betreffen. Aus diesen Arbeiten geht hervor, daß bereits Virchow die Bezeichnung „Myelom“ für eine homöoplastische Geschwulst des Lymphoidmarkes reservierte, und daß eine derartige Geschwulst zuerst von Rustitzky beschrieben wurde.

Histologisch können diese Geschwülste entweder aus Myelocyten- oder aus Lymphocytenanhäufungen bestehen, es ist aber auch neuerdings von Ribbert eine derartige Bildung beschrieben worden, welche aus Erythroblastom bestand, so daß Ribbert hierfür den Namen „Erythroblastom“ oder „Erythrocytom“ vorschlägt.

Nach Pappenheim handelt es sich nicht um eigentliches Myeloidgewebe bei diesen Tumoren, sondern um follikuläre Anhäufungen von lymphadenoidem Gewebe, so daß er hierin primäre Lymphome des

Markes sieht und demgemäß diese Tumoren, wenn sie als „multiple Myelomatosen“ auftreten, für die „medulläre Form der lymphadenoiden Pseudoleukämie“ erklärt.

Für eine definitive Entscheidung über das Verhältnis dieser Markerkrankungen zum zirkulierenden Blute reichen die bisherigen Beobachtungen, bei welchen die Blutuntersuchung zum Teil recht stiefmütterlich behandelt und vorwiegend die Histologie der Tumoren berücksichtigt ist, nicht aus.

3. Das Chlorom.

Als Chlorom bezeichnet man eine sehr seltene Geschwulstform, welche durch eine grasgrüne oder mehr graugrüne Farbe ein auffälliges Aussehen erhält.

Die Chlorome entwickeln sich hauptsächlich am Kopfe, oft vom Periost der Schädelknochen aus, besonders häufig in den Augen- und Nasenhöhlen. In anderen Fällen entwickeln sie sich am Sternum, an der Wirbelsäule oder den Röhrenknochen. Die Geschwülste bleiben nicht regionär beschränkt, wie die Lymphome, sondern haben die Tendenz zum Überwuchern in die Nachbarorgane, so daß es z. B. zum Durchbruch der Geschwülste aus der Orbita in die Schädelhöhle kommt. Sie befallen ferner die Lymphdrüsen und den ganzen lymphatischen Apparat der inneren Organe, machen Schwellungen der Milz und erscheinen an allen diesen Stellen von demselben Bau und derselben Färbung, wie sie die Knochengeschwulst zeigt.

Eigene Beobachtungen hierüber stammen von Allan-Burns, welcher anscheinend als erster 1820 das Vorkommen derartiger Geschwülste beschrieb, ferner von Balfour (1835), Durand-Fardel (1836), Dittrich, James Paget (1851) u. a. (vgl. Literaturübersicht bei Rosenblath und Risel). Neuere genauere Untersuchungen rühren von v. Recklinghausen, Waldstein, Rosenblath und Risel, Klein und Steinhaus, Sternberg, Steven, Türk, Byrom-Bramwell her.

Das Chlorom befällt vorzugsweise jugendliche Personen im ersten bis dritten Jahrzehnt, anscheinend mehr das männliche als das weibliche Geschlecht. In einzelnen Fällen (von Waldstein und Lang) standen die Patienten im 44. resp. 51. Lebensjahre.

Das Krankheitsbild ist dadurch besonders charakterisiert, daß fast in allen Fällen hochgradige Vermehrungen der Leukocyten im Blute vorkommen, welche in der Mehrzahl der Fälle größere basophile einkernige Formen darstellen, so daß hier zumeist ein Blutbefund wie bei der lymphoiden Leukämie vorliegt. So fand z. B. Steven neben 766000 Erythrocyten 490000 Leukocyten und unter diesen

44% große Lymphocyten, indes kommen auch Fälle von annähernd normalem Blutbefund vor, wie z. B. Byrom-Bramwell berichtet, welcher 8000 Leukocyten und hiervon 44% Lymphocyten zählte. Während das Prävalieren der lymphoiden Typen in diesen Fällen bis vor kurzem die Regel zu sein schien, sind in der letzten Zeit kurz hintereinander drei Fälle von St. Klein und Steinhaus, von C. Sternberg und von Türk berichtet worden, welche bei typischem Chlorom ein ähnliches Blutbild, wie bei der gemischtzelligen Leukämie darboten. Klein und Steinhaus fanden 20000, später 41000 Leukocyten, darunter 50 resp. 60% Lymphocyten und 16 resp. 33% Myelocyten. Türk fand 42000, später 36500 und weiterhin 58000 Leukocyten, darunter 40—47% Myelocyten, und Sternberg beobachtete neben zahlreichen Erythroblasten auch Megaloblasten und verschiedenartige Typen der Markleukocyten im zirkulierenden Blute.

Sternberg unterscheidet demnach zwei Formen des Chloroms: eine großzellige (lymphoide) und eine myeloide Form, die ungefähr in ähnlicher Weise voneinander abweichen, wie der lymphoide und gemischtzellige Blutbefund bei Leukämie.

Die anatomische Untersuchung der Geschwülste selbst ergibt bezüglich ihrer histologischen Struktur dieselben Differenzen, indem die meisten Fälle eine Wucherung von Rundzellen darstellen, welche Ähnlichkeit mit dem Lymphosarkom zeigen (Paltauf, Risel, Sternberg), da die proliferierten Zellen ebenso wie die Blutzellen den lymphoiden Typus zeigen, so daß Risel vorschlägt, sie als „Chlorolymphsarkom“ zu bezeichnen, während Sternberg „Chloroleukosarkom“ für richtiger hält.

Demgegenüber besteht die zweite Gruppe, entsprechend dem gemischtzelligen Blutbefunde aus mehr oder minder typischen Myelocyten, d. h. granulierten Formen, und Sternberg bezeichnet diese Formen daher als „Chloromyelosarkome“. Bemerkenswert ist, daß sich in mehreren Fällen die Charcotschen Kristalle in den Organen, speziell im Marke fanden.

Der grüne Farbstoff selbst, welcher diesen Geschwülsten ihr eigentümliches Charakteristikum verleiht, ist bisher weder in seiner chemischen Konstitution noch in der Art seiner Entstehung erkannt worden.

Unzweifelhaft zeigen die Chlorome eine nahe Verwandtschaft zur echten Leukämie, indes sind die beobachteten Fälle bislang zu spärlich, um allzu weitgehende Schlüsse über ihre Stellung im allgemeinen System der Blutkrankheiten zu rechtfertigen.

4. Sarkome, Karzinome und chronische Entzündungen des Knochenmarkes.

Von echten Geschwülsten kommen primäre Sarkome und sekundäre Karzinome verhältnismäßig am häufigsten vor und können in Form solitärer Knoten oder in mehr diffuser Weise das Mark durchwuchern.

Von vornherein kann es gar nicht überraschen, daß Tumoren, sowie aktive Entzündungen der Knochen und speziell des Markes schwere Veränderungen im Blute hervorrufen, es scheint mir dies vielmehr eine selbstverständliche Konsequenz der Erkrankungen des blutbildenden Apparates zu sein.

Dabei ist von Interesse, daß die Veränderungen im Blutbilde keineswegs immer in einer leukämieähnlichen Beschaffenheit bestehen, sondern daß in manchen Fällen mehr eine Schädigung der roten Zellen mit dem Bilde der perniciösen Anämie hervortritt, und es ist gar kein Grund dazu vorhanden, derartige Knochenkrankheiten mit dem Begriffe der Pseudoleukämie zu verquicken.

Hierher gehören Fälle von maligner Osteomyelitis mit Sarkomatose der Knochen, die mit schwerer Anämie einhergingen (Buch, P. Grawitz), von primärem Sarkom des Schädels (Arnold) u. ä.

Von Sternberg ist ein Fall von multiplem „Endotheliom“ des Knochenmarkes beschrieben worden, bei dem schwere anämische Zustände ohne Leukämie bestanden, und wiederum von v. Jacksch wird über einen Fall von multiplen Periostaffektionen berichtet, bei dem ein an Leukämie erinnernder, durch viele Myelocyten auffälliger Blutbefund vorhanden war.

Es werden ferner zu diesen Krankheiten Fälle von allgemeiner Osteosklerose mit anämischem Blutbefunde gerechnet, von denen die Beobachtungen von Nothnagel, Hammer und Baumgarten am bekanntesten und viel diskutiert sind. Von Marchand liegt eine ähnliche Beobachtung bei allgemeiner Osteomalacie vor.

Alle diese chronischen Veränderungen des Knochenmarkes haben viel nähere Beziehungen zu den schweren Anämien, als zu den leukämischen oder pseudoleukämischen Erkrankungen, denn sie zeichnen sich dadurch aus, daß bei atrophischen und sklerotischen Prozessen eine starke Verringerung der Erythrocyten mit morphologischen Veränderungen derselben eintritt in ähnlicher Weise, wie wir dies bei gewissen Formen der perniciösen Anämie auf S. 325 kennen gelernt haben, und man könnte sie daher zu den perniciösen Anämien auf medullärer Basis rechnen. Anscheinend sind derartige totale Atrophien und Sklerosen der Marksubstanz des Skeletts aber so

selten, daß man sie einstweilen als Raritäten betrachten kann, die durch Verödung der Matrix zum Schwunde der Erythrocyten führen.

Die Leukocyten können ebenso, wie wir beim Myelom sahen, vollständig normale Verhältnisse darbieten, es können aber auch, wie ich aus eigener Erfahrung berichten kann, Befunde von Myelocyten, sowie freien großen Kernen und Erythroblasten in solchen Fällen die Diagnose einer karzinösen Knochenmetastase stützen, wenn andere Symptome z. B. heftige Schmerzen auf eine derartige Komplikation bei anderweitiger primärer Karzinose, besonders des Magens, hinweisen. Ebenso konnte Bloch aus dem Blutbefunde durch den Nachweis von Myelocyten, Megalocyten und Normoblasten intra vitam die Wahrscheinlichkeitsdiagnose auf einen Knochentumor stellen, der sich bei der Sektion tatsächlich als Spindelzellensarkom des Femur erwies.

Kurpjuweit geht soweit, in jedem Falle von schwerer Anämie, sobald reichlichere Myelocyten auftreten, einen Tumor des Markes zu diagnostizieren.

In keinem dieser Fälle handelte es sich um hochgradige Vermehrungen der Markzellen im Blute, sondern nur um eine gewisse Quote derartiger atypischer Zellen, so daß man auch hier nur von einem „leukämoiden“ Blutbefunde sprechen kann.

5. Anaemia infantum pseudoleucaemica.

Unter diesem Namen ist von v. Jacksch eine dem Kindesalter eigentümliche Bluterkrankung beschrieben worden, welche indes kaum als ein selbständiges Krankheitsbild anzusehen ist. Diese Anämie kommt nach Monti am häufigsten im Alter von 7—12 Monaten, seltener im 2. und 3. Lebensjahre vor. Sie entwickelt sich vorzugsweise auf der Basis von Rhachitis und Lues und geht zumeist mit einer Schwellung der Milz und multiplen Drüsenschwellungen mäßiger Größe einher.

Im Blute findet man nach Hayem, Luzet, v. Jacksch, Loos, Alt und Weiß, Monti und Berggrün, Raudnitz, Vickery, Toeplitz, Eisenmenger, Geißler und Japha: erhebliche Herabsetzung des spez. Gewichtes, starke Verringerung der Zahl und des Hb-Gehaltes der Erythrocyten, meist auch starke Poikilocytose und häufig kernhaltige rote Zellen, Veränderungen, wie sie bei Anämien schwereren Grades auch sonst gefunden werden.

Die Leukocyten zeigen dabei auffällige Vermehrungen der Zahl, so daß bei der starken Verminderung der Erythrocyten Verhältniszahlen der Leukocyten zu den Erythrocyten wie bei der Leukämie entstehen können. Dabei gehören aber die Leukocyten vorwiegend den normalen Typen an, und zwar prävalieren anscheinend in der Mehrzahl

der Fälle die polynukleären Formen und in der Minderzahl die einkernigen Formen.

Der Verlauf dieses Leidens ist durchaus nicht ungünstig, vielmehr kann eine völlige Heilung eintreten.

Für die Frage, ob diese Anämien des Kindesalters zu einer der in den vorangehenden Kapiteln besprochenen sog. Blutkrankheiten gehören, ergeben sich folgende Erwägungen:

1. Zu den perniciösen Anämien können diese Zustände weder nach dem Blutbefunde noch nach dem Verlaufe gerechnet werden, denn erstens sind die Veränderungen an den Erythrocyten nicht so schwer, wie bei perniciösen Anämien, zweitens gehören die starken Leukocytosen nicht zum Blutbilde der letzteren, und besonders ist der Verlauf bei diesen kindlichen Anämien so viel gutartiger, daß nach Ansicht von Geißler und Japha lediglich die Überführung in günstige hygienische Bedingungen genügt, um die Krankheit zur Heilung zu bringen, so daß sie als eine kindliche Form perniciöser Anämien nicht angesehen werden können.
2. Zu der Leukämie können sie noch weniger gerechnet werden, da der Blutbefund trotz starker Leukocytenvermehrung keine Atypie der Zellformen aufweist, und da der Verlauf ein gutartiger ist.
3. Ebensowenig paßt das Symptombild in die Gruppe der pseudoleukämischen Erkrankungen, da die Drüsenschwellungen niemals annähernd so hohe Grade wie bei der Pseudoleukämie zeigen, und da auch die Leukocytenvermehrung, ebenso wie die schweren morphologischen Veränderungen der Erythrocyten weder bei Pseudoleukämie noch bei Anaemia splenica zum Blutbilde gehören und auch hier die günstige spontane Rückbildung der schweren Blutveränderung nicht in der Weise eintritt, wie bei der Anaemia pseudoleucaemica infantum.

Man kann daher diese „Anaemia pseudoleucaemica“ oder, wie Monti und Berggrün sie nennen, „Anaemia gravis cum leucocytosi“, nicht zu den erwähnten Blutkrankheiten rechnen, und es erscheint nach den bisherigen Mitteilungen überhaupt nicht geboten, diese Zustände als selbständige Krankheitsbilder aufzufassen, sondern sie sind wohl am richtigsten als symptomatische Erscheinungen bei verschiedenen Grundkrankheiten anzusehen, welche anämisierend zu wirken vermögen, und die starke Leukocytose im Verein mit den kernhaltigen Erythrocyten deutet darauf hin, daß eine lebhafte Reizung des Knochenmarkes vorhanden ist, das ja — wie wir sahen — schon physiologisch im Kindesalter eine übernormale Ausfuhr von Leukocyten in die Zirkulation unterhält.

Lehndorff bringt neuerdings die ausführliche Beschreibung eines Krankheitsfalles bei einem 18 Monate alten Kinde, welches die Kriterien dieser Krankheitsform aufwies und bei der Obduktion leichte Lymphdrüsenschwellungen, Milzhyperplasie und rhachitische Knochen. Der Verf. glaubt, daß diese Erkrankung nichts anderes ist als der Typus einer Myelocytenleukämie, und glaubt, daß auch andere hierher gehörige Fälle aus der Literatur in derselben Weise zu deuten seien.

Demgegenüber muß daran festgehalten werden, daß es sich bei dem v. Jackschen Krankheitsbilde durchaus nicht um echte Leukämie, sondern um relativ gutartige transitorische Blutveränderungen handelt, und es ist nicht angängig, durch einen einzelnen Fall von echter Leukämie, welcher ähnliche Symptome darbot, dem an und für sich unglücklich getauften Symptomenbilde noch einen neuen Stempel aufzudrücken.

6. Die Leukanämie.

In ganz ähnlicher Weise ist die sog. Leukanämie, welche schon auf S. 411 als eine Mischform leukämischer und anämischer Veränderungen erwähnt wurde, nicht als ein selbständiges Krankeitsbild aufzufassen, und ich führe im folgenden die Ansicht von Luce an, welcher sich in folgender Weise über diese Krankkeitsform äußert:

Der Leukanämie gebührt in dem Kreise der Erkrankungen des hämatopoetischen Apparates keine Sonderstellung, sie ist nur ein hämatologisches Symptom, nur eine der morphologischen Ausdrucksformen, mit welchen der letztere auf die große Zahl der Schädlichkeiten (Blutverluste, Intoxikationen, Infektionen, Neubildungen) reagieren kann, sei es nun, daß dieselben primär hämatogen, sei es primär oder sekundär myelogen zur Einwirkung gelangen. Es besteht nicht eigentlich ein grundsätzlicher qualitativer Unterschied zwischen der anämischen und der leukanämischen Knochenmarksreaktion, vielmehr nur ein quantitativer, indem die schon bei der einfachen sekundären, noch mehr bei der perniciösen Anämie vorhandene Wucherung des präexistierenden lymphatischen Gewebes im Mark bei der Leukanämie eine weitere Steigerung erfährt. Die bei der Leukanämie in ausgeprägtem, reichlichem Maße vorhandenen Wucherungen der kernhaltigen Erythrocytenformen sind als angeregt durch die primäre Wucherung des lymphatischen Gewebes anzusehen, und zwar im wesentlichen deswegen, weil bei den verschiedenen Leukämieformen, bei welchen spezifische farblose Zellelemente des Knochenmarkes primär geschwulstartig wuchern, häufig, mehr weniger zahlreich, Erythroblastenelemente im Blute zu zirkulieren pflegen.

Geht diese sekundär ausgelöste Erythroblastenproliferation über ein bestimmtes Maß hinaus, dann werden die in größerer oder geringerer Menge in den Kreislauf hinein abgestoßenen kernhaltigen Erythrocytenformen auch im klinischen Blutbilde nachweisbar. Das letztere braucht nicht mit Notwendigkeit von Anfang an histologisch die leukanämischen Charaktere zur Schau zu tragen. Es wird von örtlichen Zuständen des Knochenmarkes, gewissermaßen von dem lokalen dynamischen Gewebsgleichgewichte zwischen Erythroblasten und Leukoblasten, abhängen, ob klinisch anfangs die Leukämie oder die perniciöse Anämie die Situation beherrscht — mein Fall und der von Körmöczi — oder ob gleich fertig in einem Guß die Leukanämie sich präsentiert — Lenbes Fall. Für alle Fälle werden wir jedoch annehmen müssen, mag die Leukanämie nun primär myelogen oder sekundär hämatogen sein, daß der ganze Prozeß durch eine irgendwie ausgelöste lymphadenoide oder myeloide Metaplasie des Knochenmarkes eingeleitet worden ist.

7. Krankhafte Überproduktion von roten Blutzellen. Polyglobulie. Polycythämie. Erythrämie.

So sicher aus all den vorangegangenen Abschnitten aus dem Gebiete der Blutpathologie die Tatsache hervorgeht, daß die weißen Blutzellen der verschiedenen hämatopoetischen Systeme bei verschiedenartigen Reizungszuständen zunächst in loco proliferieren und darauf in vermehrter Zahl in die Blutbahn eingeschwemmt werden können, so unsicher ist bisher die Frage zu beantworten, ob ähnliches auch für die roten Blutzellen in ihren Bildungsstätten zutrifft.

Unzweifelhaft kommen bei verschiedenartigen Allgemein- und Lokalerkrankungen des Markes unfertige, d. h. kernhaltige rote Zellen zur Ausfuhr in das Blut und zeigen, daß das ganze System der Markzellen in einen Zustand erhöhter Produktivität versetzt ist, indes spielen diese zumeist vereinzelten Erythroblasten im Vergleich zu der Gesamtmenge der Erythrocyten keine besondere Rolle, und es ist kein Fall in der Literatur bekannt, wo die Erythroblasten gegenüber den Erythrocyten in ein annähernd ähnliches numerisches Verhältnis gelangt wären, wie z. B. die atypischen Zellen der Leukämie zu den normalen Leukocyten.

Es sind nun aber in den letzten Jahren Beobachtungen gemacht worden, welche entweder für eine Überproduktion von normalen Erythrocyten oder für einen verringerten Untergang derselben sprechen, und es ist daher die Frage aufgeworfen worden, ob ein Übermaß der Bildung dieser Zellen ebenso vorkommt, wie ein krankhaft gesteigertes Wachstum sonst normaler Gewebselemente in anderen Organen des Körpers.

Diese Frage ist aus dem Grunde überaus schwer zu entscheiden, weil wir am Blute keine so bestimmten Anhaltepunkte zur Messung des Gesamtvolumens besitzen, wie bei anderen Organen, so daß selbst bei der Sektion ein wirklich sicheres Ausmaß der gesamten Blutmenge nicht zu erreichen ist. Schon seit alters ist die Frage, ob es eine Plethora vera, d. h. eine Vermehrung der Gesamtblutmenge gibt, erörtert worden, und wir werden hierauf im Kapitel der Zirkulationsstörungen zurückkommen. Es sei aber schon hier bemerkt, daß unzweifelhaft infolge von kardialen, pulmonalen und sonstigen Blutstauungen Eindickungen des Blutes durch Austritt vom Plasma in die Gewebe entstehen können, welche in der Raumeinheit eines Blutropfens eine beträchtliche Erhöhung der Erythrocytenzahl und aller fester Bestandteile bewirken, ohne daß man hieraus den Schluß ziehen dürfte, daß ein wirkliches Plus von Zellen usw. im Blute vorhanden wäre.

Ich halte es für nötig, diese Tatsache vorweg zu erwähnen, denn beim Studium der Literatur dieses speziellen Gebietes habe ich den entschiedenen Eindruck gewonnen, daß nicht alle publizierten Fälle eine absolute Vermehrung des Blutes resp. der Erythrocyten repräsentieren dürften, sondern daß fraglos einzelne dieser Fälle sich als einfache Stauungshyperämien entpuppt haben würden, wenn durch die Sektion der Status der Brustorgane klargestellt worden wäre.

Das Verdienst, auf diese interessanten Krankheitsformen zuerst hingewiesen zu haben, gebührt französischen Autoren, nämlich Rendu und Widal, Vaquez, Moutard-Martin und Lefas, ferner Cominotti, Cabot, Mc Keen und besonders waren es ausführliche Erörterungen an der Hand mehrerer selbstbeobachteter Fälle von Osler und von Türk, welche die Diskussion und die Publizistik hierüber lebhaft angeregt haben. Weitere Untersuchungen rühren von Rosengart, Parkes Weber und Watson, Collins, Weintraud, Preiß, Vaquez und Laubry, Reckzeh, Kraus, Zaudy, Kikuchi, Zamfirescu, Ascoli, Geisböck, Heß, Bence, R. Blumenthal her; so daß bereits ein ganz stattliches Beobachtungsmaterial vorliegt.

Die meisten Krankheitsfälle sind im erwachsenen Alter, meist im fünften Lebensjahrzehnt und anscheinend vorwiegend bei Männern beobachtet worden.

Die Symptome sind nicht scharf ausgesprochen. Zumeist besteht eine mehr oder minder starke Cyanose des Gesichtes und der Extremitäten, ferner auch der Schleimhäute und des Rumpfes. Dabei finden sich Atemnot, Kopfschmerzen, Erbrechen und verschiedenartige andere Beschwerden.

Der objektive Befund ist zunächst dadurch charakterisiert, daß Organerkrankungen des Herzens und der Lunge, welche in irgend einer Weise das Zustandekommen einer Bluteindickung erklären könnten, nicht nachweisbar sind. Dagegen fand sich in einer größeren Zahl von Fällen ein Milztumor, dem eine besondere Bedeutung beigelegt wird.

In manchen Fällen fanden sich hämorrhagische Diathesen, ferner Albuminurie, z. T. mit hyalinen Zylindern.

Der Blutbefund zeigt als wichtigstes eine enorme Vermehrung der Erythrocyten bis über 10 Mill. und zwar, wie Reckzeh nachwies, ziemlich gleichmäßig im kapillaren und venösen Blute.

Gegenüber diesen enormen Zahlen erscheinen die Werte, welche von einzelnen Autoren für spez. Gewicht und Trockenrückstände des Blutes gewonnen wurden, auffällig niedrig. So fand Weintraud in einem Falle bei 11,5 Mill. Erythrocyten nur 1056 spez. Gewicht, in einem anderen Falle bei 7,3 Mill. 1066 spez. Gewicht und 26,13%

Trockenrückstände. Bei Reckzeh finden sich etwas höhere Werte für das spez. Gewicht.

Auch die Hb-Bestimmungen im Fleischl-Miescherschen Apparate, die z. B. Türk mitteilt, entsprechen meist nicht den verdoppelten Werten der Zellzahlen.

Es besteht hier demnach ein Mißverhältnis, bei dem vielleicht ein abnorm geringer Hb-Gehalt oder abnorme Kleinheit der Zellen die Hauptrolle spielen dürften.

Bestimmungen über das Sedimentvolumen der roten Blutkörperchen, welche von größtem Interesse für die Beurteilung der ganzen Frage wären, fehlen leider, soviel ich gesehen habe, bisher vollständig.

Morphologische Veränderungen, wie Mikrocyten, auch Poikilocyten, ferner aber kernhaltige Zellen sind verschiedentlich beobachtet worden.

Entsprechend der starken Zellvermehrung ist die Viskosität des Blutes, wie Parkes Weber und Watson gemessen haben, erhöht. Auch der arterielle Blutdruck ist nach Rosengart erhöht.

Die Leukocyten zeigen zumeist ebenfalls Vermehrungen der Gesamtzahl auf 10—30000, wobei vorzugsweise die polynukleären Neutrophilen beteiligt sind. Nach Türk finden sich stets auch neutrophile Myelocyten darunter, eine Angabe, die allerdings nach anderweitigen Befunden, z. B. von Reckzeh, nicht zutrifft. R. Blumenthal fand in einem sehr bemerkenswerten Falle bei 163000 Leukocyten 45% Myelocyten der verschiedenen Typen.

Der Verlauf der Krankheit erstreckt sich über Jahre, der Exitus tritt unter den Erscheinungen hochgradiger Dyspnoe oder an interkurrenten Erkrankungen ein.

Sektionsbefunde liegen nur in spärlicher Zahl und z. T. auch nicht genügend histologisch durchgearbeitet vor. Auffällig ist hierbei ebenfalls die Cyanose der inneren Organe, speziell Schwellungen der Milz und Leber. In einigen Fällen bestand Tuberkulose der Milz. Markuntersuchungen liegen nur sehr spärlich vor. (s. u.)

Dieses Symptomenbild wurde wegen des hervorragendsten objektiven Befundes zuerst von den französischen Autoren als „Hyperglobulie mit Cyanose“, von Osler als „chronische Cyanose mit Polycythämie“, von anderen als „Polycythämie mit Milztumor“, von Türk als „Erythrämie“ als Analogon zur Myelämie, von R. Schmidt als „Erythrocytose“, von Vaquez und Laubry als „Polyglobulie“ bezeichnet.

Die Deutung dieser Befunde ist bis heute noch nicht klar. Daß es sich um eine echte, d. h. absolute starke Vermehrung der

Erythrocyten bei der Mehrzahl der beschriebenen Krankheitsfälle handelt, ist kaum zu bezweifeln. Man hat von Anfang auf die Ähnlichkeit dieser Befunde mit denen bei kongenitalen Herzfehlern verwiesen, bei welchen sich meist der bekannte „Morbus coeruleus" findet, doch ist mit diesem Hinweis nicht viel gewonnen, da auch für diesen letzteren Zustand eine befriedigende Erklärung nicht vorliegt. Die französischen Autoren legten ein Hauptgewicht auf die Erkrankung der Milz und glaubten, daß durch den Ausfall der Milzfunktion die Blutbildung im Knochenmarke übermäßig angeregt würde. Diese Annahme ist schon nach den oben geschilderten, gut bekannten Erscheinungen im Blute nach Milzexstirpation nicht haltbar (S. 499) und Obduktionen verschiedener Fälle von Cabot, Osler, Türk u. a. haben ergeben, daß die Milz keineswegs in allen Fällen erkrankt ist. Andere, z. B. Blumenthal, fassen das Verhältnis so auf, daß durch den Ausfall der Milzfunktion eine ungenügende Zerstörung von Erythrocyten stattfindet, und dieser Autor führt zur Stütze seiner Ansicht an, daß es ihm gelang, durch Behandlung mit Milzextrakt die Zahl der roten Blutkörperchen von 11,4 auf 7 Mill. herabzudrücken. Ich halte diese Version für sehr problematisch, da wir doch nicht in der Milz, sondern in der Leber die Hauptuntergangsstätte für die roten Blutkörperchen zu sehen haben.

Die Ansicht von Türk geht dahin, daß wahrscheinlich eine primäre Erkrankung des erythroblastischen Markgewebes einerseits zu einer funktionellen Mehrleistung, d. h. zur Polycythämie, andererseits zu Cyanose und cyanotischen Schwellungen von Milz, Leber usw. führt. Leider ist es bis jetzt nicht möglich gewesen, diese Annahme durch Sektionsbefunde zu verifizieren, und die neueste genaue Untersuchung des Knochenmarkes in dem Falle von R. Blumenthal hat merkwürdigerweise sehr spärliche Erythroblasten, weniger als normal ergeben, dagegen an den farblosen ein merkwürdiges Prävalieren der jungen basophilen Myelocyten mit metachromatischen Granulis. In diesem wie auch in anderen Fällen waren auch im Blute Myelocyten beobachtet worden und hatten den Verdacht auf eine Erkrankung des Markes gelenkt, indes fand sich, wie gesagt, für die wesentlichste Blutveränderung, nämlich die Polycythämie keine ausreichende anatomische Begründung.

Auch bei zwei eigenen Krankheitsfällen, welche ich vorübergehend zu beobachten Gelegenheit hatte, habe ich aus dem Blutbefunde und dem sonst normalen Verhalten der Brustorgane die Überzeugung gewonnen, daß echte Polycythämien vorkommen. Ich glaube aber, daß man bisher allzu einseitig an das Knochenmark als Produktionsstätte der roten Blutkörperchen gedacht hat,

und daß die neueren Beobachtungen von Askanazy und Heinz über Blutbildung in der Leber und der Milz bei der Pathogenese dieser Hyperglobulien berücksichtigt werden müssen. Eine Beobachtung aus der letzten Zeit an eigenartigen Zellen der Milz, welche allerdings noch nicht geklärt ist, legt mir den Verdacht nahe, ob in diesen Fällen nicht eine pathologische erythroblastische Funktion des Milz- und Lebergewebes vorhanden ist und ob die Vergrößerungen dieser Organe nicht durch sekundäre Cyanose, sondern durch eine primäre proliferative Tätigkeit im Sinne ihrer embryonalen blutbildenden Funktion zurückzuführen ist.

Sorgfältige anatomisch-histologische Untersuchungen müssen in Zukunft Licht in diese hochinteressante Frage bringen.

Ältere Literatur.

Alt u. Weiß. Centralbl. f. d. med. Wissensch. 1892. Nr. 24/25.
Askanazy. Zieglers Beiträge. Bd. III. 1888. S. 411.
Baumgarten. Virch. Arch. Bd. 86 und B.s Jahresber. 1891. S. 800.
Billroth. Virch. Arch. Bd. 18 u. 23.
Derselbe. Arch. f. klin. Chir. Bd. 10.
Biermer. Virch. Arch. Bd. 20. S. 552.
Bonfils. Soc. méd. d'observat. Paris 1856.
Brentano u. Tangl. Dt. med. Wochenschr. 1891. S. 588.
Cohnheim. Virch. Arch. Bd. 33. S. 451 u. Allgem. Pathol. Bd. I.
Conbemale. Rev. de méd. 1892.
Cordua. Arb. aus d. pathol. Inst. Göttingen 1893.
Cornil. Journ. de l'anat. et phys. 1878.
Degle. Wien. med. Presse. 1891. S. 416.
Delafield. Medic. Record. 1887. I.
Delbet. Compt. rend. de l'acad. d. scienc. 1895. Nr. 24.
Dyrenfurth. Über das maligne Lymphom. Diss. Breslau 1882.
Ebstein, W. Berl. klin. Wochenschr. 1887. Nr. 31.
Eisenmenger. Wien. klin. Wochenschr. 1895. Nr. 28.
v. Esmarch. Chirurgen-Kongr. 1890.
Falkenthal. Über Pseudoleukämie. Diss. Halle 1884.
Fleischer u. Penzoldt. Dt. Arch. f. klin. Med. Bd. 17.
Fournier. Archiv. génér. de méd. 1889. Sept.
Gabbi u. Barbacci. Ref. im Centralbl. f. inn. Med. 1894. S. 176.
Geigel. Dt. Arch. f. klin. Med. Bd. 37. 1885. S. 59.
Grawitz, P. Virch. Arch. Bd. 76. 1879. S. 353.
Gretsel. Berl. klin. Wochenschr. 1866. S. 212.
Guttmann. Dt. med. Wochenschr. 1894. Nr. 47.
Hammer. Virch. Arch. Bd. 137. 1894. S. 280.
Hauser. Berl. klin. Wochenschr. 1889. Nr. 31.
Hodgkin. On some morbid appearance of the absorbent glands and spleen. Medico-chirurg. transact. 1832. Vol. XVII.
v. Jaksch. Wien. klin. Wochenschr. 1889. Nr. 22/23.
Joseph. Dt. med. Wochenschr. 1889. S. 946.

Karewski. Berl. klin. Wochenschr. 1884. S. 261.
Klein, St. Berl. klin. Wochenschr. 1890. Nr. 31.
Kobler. Wien. klin. Wochenschr. 1892. S. 335.
Köhn. Inaug.-Diss. Leipzig. 1891.
Kundrat. Wien. klin. Wochenschr. 1893. Nr. 12/13.
Laache. Die Anämie. Christiania 1883.
v. Langenbeck. Chirurgen-Kongr. 1881.
Langhans. Virch. Arch. Bd. 54. S. 509.
Lannois et Lemoine. Rév. de med. 1887.
v. Limbeck. 1. Berl. klin. Wochenschr. 1875. Nr. 49. — 2. Klinische Pathologie des Blutes. Jena 1896.
Lustgarten. Wien. med. Presse. 1890. Nr. 26—28.
Luzet. Étude sur les anémies de la première enfance et sur l'anémie infantile pseudo-leucémique. Paris 1891.
Maffucci. Ref. in Baumgartens Jahresber. 1880.
Majocchi u. Picchini. Ref. in Baumgartens Jahresber. 1886. S. 112.
Marchand. Berl. klin. Wochenschr. 1886. S. 486.
Meyer. Beitrag zur Geschichte der Pseudoleukämie. Diss. Göttingen 1889.
Montgomery. Zit. bei Goldbach.
Monti u. Berggrün. Die chron. Anämie im Kindesalter. Leipzig 1892.
Mosler. 1. Berl. klin. Wochenschr. 1875. Nr. 49. — 2. Virch. Arch. Bd. 114.
Neumann, E. Siehe voriges Kapitel.
Nothnagel. Festschr. f. R. Virchow. Bd. II. 1891. S. 153.
Olivier. L'union méd. 1877. Nr. 26—28.
Pel. 1. Berl. klin. Wochenschr. 1885. Nr. 1. — 2. Neederl. Tijdschr. voor Geneesk. 1886. Nr. 40. — 3. Berl. klin. Wochenschr. 1887. Nr. 35.
Raudnitz. Prag. med. Wochenschr. 1894. Nr. 4.
Reinert. Die Zählung der Blutkörperchen. Leipzig 1891.
Ricochon. Gaz. hebd. de méd. 1885. Nr. 26.
Rothe, Otto. Über einen Fall von malignem Lymphosarkom. Diss. Berlin 1880.
Roux et Lannois. Rev. de méd. 1890. Dezbr.
Runeberg. Dt. Arch. f. klin. Med. Bd. 33. 1883. S. 629.
v. Rustitzky. Dt. Zeitschr. f. Chir. Bd. 3. 1873. S. 162.
Schultz, R. Archiv f. Heilk. Bd. 15.
Sciolla. Gaz. hosp. di Milano. 1894. Nr. 3.
Senator. Berl. klin. Wochenschr. 1882. S. 533.
Strümpell. Arch. f. Heilk. Bd. 17 u. 18.
Troje. Berl. klin. Wochenschr. 1892. Nr. 12.
Trousseau. Gaz. des hôpitaux. 1857. S. 577.
Derselbe. Med. Klinik des Hôtel Dieu in Paris. 1868 übersetzt von Colmann u. Niemeyer. Bd. III. S. 2.
Verdelli. Ref. in Virch.-Hirschs Jahresber. 1894. II. S. 39.
Vidal. Bullet. de la journ. anat. 1875. Nr. 9.
Virchow. Die krankhaften Geschwülste. Bd. II. S. 557.
Völkers. Berl. klin. Wochenschr. 1889. Nr. 36.
Waetzoldt. Centralbl. f. inn. Med. 1890. Nr. 45.
Weishaupt. Ref. Centralbl. f. inn. Med. 1892. Nr. 10.
Westphal, A. 1. Münch. med. Wochenschr. 1890. Nr. 1. — Dt. Arch. f. klin. Med. Bd. 51. 1893. Heft 1.
Wilks. Guy's Hospit. reports. 3. ser. Vol. II.

Winiwarter. Österr. med. Jahrb. II. 1877.
Wunderlich. Arch. f. Heilk. 1858.
v. Zeißl. Wien. med. Presse. 1894.

Neuere Literatur.

Abrikossow. (Myelom.) Virch. Arch. Bd. 173. 1904. H. 2.
Albu. Ref. i. d. Dt. med. Woehenschr. 1904. Nr. 19/20.
Aseoli. Rif. medic. 1904. Nr. 51.
Askanazy. Verhandl. d. deutseh. pathol. Gesellsch. 1904.
Aspelin. Fol. haemat. 1904. S. 76.
Banti. Lo sperimentale. 1894 u. Policlinico. 1898. Ferner: Splenomegalie mit Lebercirrhose. Zieglers Beitr. Bd. 24. H. 1.
Baumgarten. Myelogene Pseudoleukämie u. Arb. aus dem path. Inst. Tübingen 1899. S. 499.
Beeker. Ein Beitrag zu der Lehre von den Lymphomen. Dt. med. Woehenschr. 1901. Nr. 42/43.
Bence. Polyeythämie. Ref.: Fol. haemat. 1905. S. 684.
Benda. Verhandl. d. deutsch. pathol. Gesellseh. 1904.
Benvenuti. La sem. médic. 1898. S. 414.
Bessel-Hagen. Ein Beitrag zur Milzchirurgie. Dt. Arch. f. klin. Chir. Bd. 62. 1900. H. 1.
Beyer. Beziehungen zw. Pseudoleukämie u. Lymphosarkom. Diss. Rostoek 1904.
Bloch. (Myelogener Tumor.) Dt. med. Wochenschr. 1904. Nr. 30.
Blumenthal, R. Un eas de polyeythaemie myélogène. Journ. méd. de Bruxelles. Juli 1905 u. Bullet. de l'Aead. de med. Belgique. Dez. 1905.
Bonardi. Brit. med. Journ. 1887. Bd. I. S. 33.
Borissowa. Virch. Arch. Bd. 172. 1903. S. 108.
Brandenburg. Über die ak. lymphat. Leukämie. Charité-Annal. Bd. 25. 1900.
Brill. Primary splenomegaly. Amerie. journ. of the med. se. 1901. April.
Brugsch. Zur Klinik der Bantisehen Krankh. Med. Klinik. 1905. Nr. 23.
Byrom-Bramwell. A ease of Chloroma. Clinie. stud. Edinburgh. Oet. 1904.
Cavazzani. Riforma medie. 1896. Cf. Centralbl: f. inn. Med. 1897. S. 954.
Chiari. Prager med. Wochenschr. 1902. S. 285.
Cohn, M. Berl. klin. Woehensehr. 1905. Nr. 38.
Collins. Chronic. Cyanosis ete. Med. record. 1903. 21. Nov.
Dietrich. Über die Beziehungen der malignen Lymphome zur Tuberkulose. Beitr. z. klin. Chirurg. Bd. 16. 1896. S. 377.
Doek, George u. Seott Warthin (1). 2 Cases of Splenic. Anaemia. Amer. Journ. of med. se. Jan. 1904. — (2) Chloroma with Leukaemia. Transact. of the assoc. of Amer. Phys. 1904.
Falkenheim. Pseudoleukämie u. Tuberkulose. Zeitschr. f. klin. Med. Bd. 55. 1904.
Ferrari u. Caminotti. Wien. klin. Rundschau. 1900. Nr. 52.
Finzi. Sulla pseudoleueaemia. Riforma med. 1898. Nr. 166.
Fiseher. Über malignes Lymphom. Areh. f. klin. Chir. Bd. 55. S. 467.
Frese. Über schwere Anämien bei Knochenkarzinose. Dt. Areh. f. klin. Med. Bd. 68. S. 387.
Freudweiler. Beitr. zur Kenntnis der Lymphosarkomatose. Dt. Areh. f. klin. Med. Bd. 64. 1899. S. 490.
Gabbi. La cliniea med. Ital. 1898. Nr. 7.
Geisböek. Kongr. f. inn. Med. 1904. S. 97.

Geißler u. Japha. Jahrb. f. Kinderheilk. Bd. 53. 1901. S. 627.
Gilbert et Fournier. La sem. méd. 1898. S. 141.
Goldschmidt. Münch. med. Wochenschr. 1901. S. 1569.
Guitlermet. Zit. bei Weiß.
Harbitz. Multiple primäre Geschwülste d. Knochenmarkes. Norsk magaz. for Lägev. 1903. H. 1 u. 2.
Henke. Mikroskop. Geschwulstdiagnostik. Jena 1906.
Heß. „Hypertonia policythaemica". Sitzungsber. d. Gesellsch. für Naturf. Marburg 1904. Nr. 8.
Heyden. Das Chlorom. Monogr. Wiesbaden 1904.
Hirschfeld, H. Über Blutbefunde bei Knochenmarktumoren. Fortschr. d. Med. 1901. Nr. 29.
Hohenemser. Jahrb. der Hamburger Staatskrankenanstalten. H. 4. S. 272.
Hoffmann. Über das Myelom usw. Zieglers Beitr. Bd. 35. 1904. H. 2.
v. Jacksch (2). Prag. med. Wochenschr. Nr. 26.
Jellinek. (Myelom.) Virch. Arch. Bd. 177. 1904.
Jolles. Wien. klin. Wochenschr. 1897. S. 1001 und Zeitschr. f. klin. Med. Bd. 34. H. 1/2.
Katzenstein. Dt. Arch. f. klin. Med. Bd. 56. 1896. S. 121.
Kikuchi. Ein Fall von Polycythämie. Prag. med. Wochenschr. 1904. Nr. 38.
Klein, St. Lymphocythämie und Lymphomatose. Centralbl. f. inn. Med. 1903. Nr. 34/35.
Klein, St. u. Steinhaus. Über das Chlorom. Centralbl. f. allg. Pathol. 1904. Nr. 2.
Kraus. Ein Fall v. Polycythämie. Berl. klin. Wochenschr. 1905. Nr. 11.
Krause, P. Fortschr. a. d. Geb. d. Röntgenstrahlen. Bd. 9. 1905. H. 3—5.
Kurpjuweit. Dt. Arch. f. klin. Med. Bd. 77. 1903. S. 553.
Kühnau u. Weiß. Zeitschr. f. klin. Med. Bd. 32. 1897. S. 482.
Lanois et Groux. Zit. bei Weiß.
Lehndorff. Über Anaemia pseudoleuc. infantum. Jahrb. f. Kinderheilk. N. F. Bd. 60. S. 194.
Litten. Krankheiten der Milz. Nothnagels spez. Path. u. Ther. Wien 1898.
Löwenbach. Beitrag zur Histologie der gummösen Lymphome. Arch. f. Dermat. u. Syph. Bd. 48. 1899. H. 1.
Luce. Dt. Arch. f. klin. Med. Bd. 77. 1904. S. 215.
Maragliano. Gazz. degli ospedali. 1898. Cf. Centralbl. f. inn. Med. 1899. S. 339.
Marchand (1). Zur Kenntnis der sog. Bantischen Krankh. Münch. med. Wochenschr. 1903. Nr. 11. — (2) Münch. med. Wochenschr. 1904. Nr. 14.
Menko. Dt. med. Wochenschr. 1898. S. 161.
Michell-Clarke. Brit. med. Journ. 1903. 19. Sept.
Monti. Kinderheilkunde. I. Bd. Berlin-Wien 1899.
Mosse. Pseudoleukämie u. Werlhofsche Krankheit. Festschrift für Senator.
v. Morazewski. Virch. Arch. Bd. 151. S. 22.
Neußer. Die Erkrankungen der Nebennieren. Nothnagels spez. Path. u. Ther. Bd. 18. T. 3.
Nowack. Zur Pseudoleukämiefrage. Berl. klin. Wochenschr. 1905. Nr. 16.
Osler. The Amer. journ. of the med. sciences. 1900. Jan.
Osler, W. Chronic Cyanosis with polycythaemia and enlarged spleen. Am. Journ. of med. sc. 1903. Aug. S. 187.
Pappenheim. Über Pseudoleukämie u. verwandte Krankheitsformen. Arch. f. klin. Chir. Bd. 71. H. 2.

Pappenheim. Zeitschr. f. klin. Med. Bd. 39. H. 3/4.
Parkes-Weber. (Myelom.) Medico-Chirurg. Transact. Vol. 86. 1903.
Parkes-Weber u. Watson. Fol. haematol. 1904. S. 392 u. Brit. med. Journ. 1904. 26. März.
Peacockc, Gordon u. Scott. The Lancet. 1903. 12. Sept.
Pinkus. Über die Hautveränderungen bei lymphat. Leuk. u. Pseudoleuk. Arch. f. Derm. u. Syph. Bd. 50. 1899.
Pinkus, Ehrlich u. Lazarus s. vor. Kap.
Posselt. Lymphadenie nach Ileo-Colotyphus. Prag. med. Wochenschr. 1900. Nr. 26.
Preiß. Über Hyperglobulie. Dt. med. Wochenschr. 1904. Nr. 6.
Pribram. Prag. med. Wochenschr. 1902. S. 97.
Puritz. Virch. Arch. Bd. 126. S. 312.
Ramage. Zit. bei Löwenbach.
Reckzeh. Über Lymphämie u. Lymphomatose. Charité-Annalen. Bd. 29.
Derselbe. Polycythämie mit Milztumor. Zeitschr. f. klin. Med. Bd. 57. H. 3/4.
Reed. On the pathol. changes in Hodgkins disease. John Hopkins Hosp. Reports. 1902. Vol. X. S. 133.
Ribbert. Über das Myelom. Centralbl. f. allg. Path. Bd. 15. 1904. Nr. 9.
Rinaldi. Riforma medic. 1897. Cf. Centralbl. f. inn. Med. 1899. S. 338.
Risel. Zur Kenntnis des Chloroms. Dt. Arch. f. klin. Med. Bd. 72. 1902. S. 31.
Rolleston. Brit. med. Journ. 1903. 12. Sept.
Rosenblath. Über Chlorom und Leukämie. Deutsch. Arch. f. klin. Med. Bd. 72. 1902. S. 1.
Rosengart. Milztumor und Hyperglobulie. Mitteil. a. d. Grenzgebieten. Bd. 11. 1903. H. 4.
Rüdel. Dt. med. Wochenschr. 1897. S. 629.
Sabrazès. Hématologie clinique. Paris 1900.
Saltykow. (Myelom.) Virch. Arch. Bd. 173. 1904. H. 3.
Scheele u. Herxheimer. (Myelom.) Zeitschr. f. klin. Med. Bd. 54. 1904. H. 1.
Schlesinger. Universelle Primärerkrankungen des lymphat. Apparates. Centralbl. f. d. Grenzgeb. d. Med. u. Chir. Bd. II. 1899. H. 16.
Schmidt, R. Erythrocytose und Milztumor. Münchner med. Wochenschr. 1904. S. 1207.
Schur. Wien. klin. Wochenschr. 1903. Nr. 5.
Seligmann. The Lancet. 1903. 21. März.
Senator. Über Anaemia splenica mit Ascites. Berl. klin. Wochenschr. 1901. Nr. 46.
Sippy. Americ. journ. of the med. scienc. 1899. Okt.
Staehelin. Dt. Arch. f. klin. Med. Bd. 76. 1903.
Stein. Zur Frage der Pseudoleukämie. Wien. med. Wochenschr. 1897. S. 1045.
Sternberg, C. 1. Über eine eigenartige, unter dem Bilde der Pseudoleukämie verlaufende Tuberkulose des lymphat. Apparates. Zeitschr. f. Heilk. Bd. 19. 1898. S. 21. — 2. Ein Fall von multiplem Endotheliom des Knochenmarkes. Centralbl. f. allg. Path. 1901. Nr. 15.
Derselbe. Zur Kenntnis d. Chloroms. Zieglers Beitr. Bd. 37. 1905. H. 3.
Derselbe. Pathol. d. Primärerkrankungen des lymphatischen und hämatopoetischen Apparates. Wiesbaden 1905.
Derselbe. Zur Kenntnis d. Mycloms. Zeitschr. f. Heilk. Bd. 25. 1904. H. 1.
Steven. Chloroma. Glasgow med. Journ. July 1903.
Stevens. Brit. med. Journ. 1904. S. 2284.
Strauß. Sarkomatose u. lymphat. Leukämie. Charité-Annalen. Bd. 23. 1898. S. 343.

Terrile. Ref. im Centralbl. f. inn. Med. 1897. S. 126.
Toeplitz. Zit. bei Geißler u. Japha.
Trevor. Brit. med. Journ. 1903. 12. Sept.
Türk. Pseudoleukämie u. Lymphosarkomatose. Wien. klin. Wochenschr. 1899. Nr. 40.
Derselbe. Ein System der Lymphomatosen. Wien. klin. Wochenschr. 1903. Nr. 39.
Derselbe. Akute myel. Leukämie mit Grünfärbung des Knochenmarkes. Wien. klin. Wochenschr. 1903. S. 333.
Derselbe. Polycythämie mit Milztumor. Wien. klin. Wochenschr. 1904. Nr. 6 u. 7.
Umber. Zeitschr. f. klin. Med. Bd. 55. 1904.
Vaquez u. Laubry. Cyanose avec splénomegalie et polyglobulie. Soc. méd. des hôp. de Paris. 1904. 22. Juli.
Vickery. Ref. im Arch. f. Kinderheilk. Bd. 26.
Warfield, T. u. Longcope. Pathol. histology of Hodgkins disease. Bullet. of the Pennsylv. Hosp. 1903. Nr. 1.
Weiß. Hämatologische Untersuchungen. Wien 1896.
Wells u. Maver. Pseudoleukaemia gastrointestinalis. Amer. Journ. of med. sc. 1904. Nov.
Weintraud. Polyglobulie u. Milztumor. Zeitschr. f. klin. Med. Bd. 55. 1903.
Weil u. Clerc. 1. La splenomegalie chron. avec anémie. Semaine med. 1902. Nr. 46. — 2. Diagnostic des splénomegalies chron. Gaz. des hôp. 1904.
Wolff, W. Lymphosarkom. Dissert. Greifswald 1903.
Zaudy. Erythrocytose u. Splenomegalie. Münch. med. Wochenschr. 1904. Nr. 27.
Zamfirescu. Ref. in Fol. haematol. 1904. S. 726.
Zuppinger. Jahrb. f. Kinderheilk. Bd. 159. 1904. S. 308.
Zypkin. Anaemia splenica. Berl. klin. Wochenschr. 1903. Nr. 42/43.

IV. Teil.

Das Verhalten des Blutes bei Allgemeinerkrankungen sowie bei den Krankheiten der verschiedenen Organe.

XVII. Kapitel.

Hämocytolyse.

Hämoglobinämie und Hämoglobinurie.

An verschiedenen Stellen der vorhergehenden Kapitel wurde auf die große Bedeutung aufmerksam gemacht, welche der gesteigerte Zerfall roter Blutkörperchen für die Entstehung vieler Anämien besitzt.

Wir sahen, daß durch chronische Einwirkung giftiger Stoffe die Zellsubstanz geschädigt wird, daß sich diese Schädigung zum Teil in färberischen Veränderungen (Polychromatophilie und körniger Degeneration) der Erythrocyten erkennen läßt, und daß der Untergang der Zellen bei solchen chronischen Giftwirkungen aller Wahrscheinlichkeit nach nicht in der Blutbahn, sondern vorzugsweise in der Leber erfolgt, wobei allerdings in manchen Fällen auch eine Auflösung in der Pfortader (W. Hunter) eine Rolle spielen mag.

Wir haben diese Form der Giftwirkung, welche nicht zu direkter Zerstörung der Zellen, sondern nur zu einer Schädigung des Plasma mit verringerter Lebensdauer führt, als **„plasmotrope“** Wirkung bezeichnet, gegenüber der **„plasmolytischen“,** welche von einer direkten Auflösung der Zellen gefolgt ist, und haben gesehen, daß es gewisse Gifte gibt, welche in der menschlichen Pathologie anscheinend nie zu einer Auflösung der Zellen in der Blutbahn führen, während viele Blutgifte je nach der Intensität ihrer Einwirkung zunächst nur plasmotrop, weiterhin aber auch plasmolytisch zu wirken vermögen.

Hämoglobinämie. Unter der Einwirkung verschiedenartiger Schädlichkeiten können rote Blutkörperchen innerhalb der Zirkulation zur Auflösung gelangen und zwar kann 1. das Hämoglobin aus der Zelle austreten und gelöst im Blute zirkulieren, während die Membranen als farblose, verschieden gestaltete Gebilde, sog. „Blutschatten“ (Ponfick), erscheinen; 2. können die roten Blutkörperchen in einzelne Bröckel zerfallen und als solche im Blutstrome bis zu ihrem Untergange kreisen.

Die Diagnose einer Hämoglobinämie ist nicht leicht zu stellen. Da das Hb im Plasma gelöst ist, so erscheint das bei der Gerinnung abgeschiedene Serum je nach dem Hb-Gehalt verschieden rot gefärbt, von einem leichten rötlichen Schimmer bis zu intensiv rubinroter Färbung. Um indes hieraus Schlüsse zu ziehen, ist es nötig, daß das Blut gleich nach der Entnahme ohne Schütteln in völliger Ruhe zum Gerinnen gebracht wird, da bei unvorsichtigem Manipulieren unter vielen Verhältnissen während des Gerinnens Hb ins Serum mit übertritt. Auch bei vorsichtiger Behandlung kann dies in geringem Maße eintreten, und man kann daher aus einer leichten Rotfärbung des Serum noch nicht ohne weiteres auf das Bestehen einer Hämocytolyse und Hämoglobinämie schließen, das Hb kann vielmehr postmortal in das Serum übergetreten sein. Immerhin ist auch dieser Vorgang von Wichtigkeit, weil er zeigt, daß — sorgsame Behandlung der Blutprobe vorausgesetzt — das Hb abnorm lose an das Stroma gebunden war, also eine verringerte Resistenz der roten Blutkörperchen vorhanden war.

Am sichersten kann man das Vorhandensein einer Hämoglobinämie diagnostizieren, wenn sich außer der Rotfärbung des Serum im frischen Blutpräparate ausgelaugte Membranen und Zellbröckel nachweisen lassen.

Elimination der zerstörten roten Blutkörperchen aus der Zirkulation. Dieselbe gestaltet sich verschieden, je nach der Menge der zur Auflösung gelangten roten Blutkörperchen. Wenn die Menge des gelösten Hb nicht zu groß ist, so wird ein Teil desselben durch die Leberzellen in Bilirubin umgewandelt, ein anderer Teil als eisenhaltiger Farbstoff — Hämosiderin — (s. S. 124) in Leber, Milz, Knochenmark aufgespeichert. Nach Ponfick (1) werden die bei der Zertrümmerung der roten Blutkörperchen gebildeten Schlacken vorwiegend von der Milz bewältigt, welche infolgedessen akut anschwillt — spodogener Milztumor (von σποδός = Schlacke) — das Hb wird vorwiegend durch die Leber ausgeschieden.

Als Folgen der Hämocytolyse ergeben sich 1. eine Herabsetzung der Alkaleszenz des Blutes; dieselbe kommt dadurch zustande, daß bei dem Übergange des Oxyhämoglobins in den gelösten Zustand Phosphorsäure und Glyzerinphosphorsäure frei werden. (Kobert.) 2. Tritt infolge der Auflösung von roten Blutkörperchen auch eine Zerstörung weißer Blutzellen ein, wodurch die Kernsubstanzen derselben in Lösung kommen. 3. Durch alle diese gelösten Stoffe können bei stärkerer Giftwirkung intravaskuläre Gerinnungen und Intoxikationserscheinungen mit Fieber, Schüttelfrösten und schwerer Prostration auftreten, welche unmittelbar zum Tode führen können. 4. Wird durch die gesteigerte Zufuhr von Hb zur Leber und

die infolgedessen vermehrte Bilirubinbildung die Galle zähflüssiger, es gelangt daher Gallenfarbstoff zur Resorption durch die Lymphwege der Gallengänge und es entsteht Icterus, welchen man früher als „hämatogenen“ bezeichnete, nach den Arbeiten von Stadelmann, Naunyn, Afanassiew u. a. aber heute in der geschilderten Weise wie jeden anderen Icterus als „Resorptionsicterus“ auffaßt.

5. Wenn große Mengen von gelöstem Hb im Blute kreisen, so werden die bisher besprochenen Stätten der Ausscheidung insuffizient, das überschüssige Hb gelangt durch die Nieren zur Abscheidung, es tritt **Hämoglobinurie** ein. Das Hb erscheint im Urin in vielen Fällen als Methämoglobin, man muß also dann von Methämoglobinurie sprechen. Der Nachweis desselben durch eine der chemischen Proben und auf spektralanalytischem Wege ist leicht zu führen; den Beweis, daß es sich nicht um Hämaturie handelt, liefert die mikroskopische Untersuchung durch das Fehlen von roten Blutkörperchen im Sediment des Urins.

In schweren Fällen tritt eine Verstopfung der Harnkanälchen der Niere mit Hämoglobinschollen ein, welche zur Verminderung der Harnabsonderung und schließlich bis zur Anurie führen kann.

Alle die schweren Intoxikationserscheinungen sind nicht allein auf die Wirkung des im Plasma gelösten Hämoglobins zu beziehen, denn neuere Untersuchungen von v. Starck und Schurig haben ergeben, daß reines Hb in großen Mengen in die Blutbahn eingeführt werden kann, ohne diese deletären Wirkungen zu veranlassen, speziell auch ohne zu Hämoglobinurie zu führen.

So fand Schurig, daß Kaninchen Injektionen von 1 g Hb pro Kilo Körpergewicht 5—6 Tage hindurch ohne Schaden ertragen, und daß erst, wenn das injizierte Hb mehr als ein Viertel des Gesamt-Hb beträgt, Hämoglobinurie auftritt. Auch solches reine Hb, welches von einer anderen Tierspezies gewonnen ist, hat im Gegensatze zu fremdem Blute (s. u.) nach v. Starck wenig Giftwirkung, auch subkutane Injektionen bei Menschen von reinem kristallisierten Hb aus Pferdeblut in 0,25—10% wässeriger Lösung werden nach diesem Autor gut ertragen.

Es kann demnach nicht zweifelhaft sein, daß die toxischen Erscheinungen bei schwerer Hämocytolyse in erster Linie auf die in den Trümmern der Erythrocyten, ferner in den untergegangenen Leukocyten enthaltenen Stoffe zurückzuführen sind, wozu sich in verschiedener Weise die spezifische Giftwirkung der die Hämocytolyse auslösenden Schädlichkeiten summiert, über deren Natur wir allerdings in vielen Fällen noch keine sicheren Kenntnisse besitzen.

A. Blutgifte.

Es gibt eine überaus große Anzahl von Schädlichkeiten, besonders oder vielleicht ausschließlich chemischer Art, welche die roten Blutkörperchen angreifen können, und auch die Zahl der bisher bekannt gewordenen Gifte ist noch keineswegs als abgeschlossen zu betrachten.

Die Wirkungsweise der Gifte ist verschieden und richtet sich einerseits nach der Menge des resorbierten Stoffes, andererseits nach dem Grade der Giftigkeit, wobei die individuelle Resistenz des Blutes (s. S. 235) eine große Rolle spielt, ferner ist aber auch die Reaktion der roten Zellen selbst gegenüber den Giften eine verschiedenartige und man kann daher unter den Blutgiften nach ihrer Wirkungsweise ungezwungen drei Gruppen unterscheiden:

1. solche Schädlichkeiten, welche ohne weiteres zur Auflösung roter Blutkörperchen in der Zirkulation führen,
2. Gifte, welche nur eine chemische Veränderung des Hämoglobins oder morphologische Degenerationserscheinungen bewirken, ohne nachfolgende Hämocytolyse und
3. Gifte, welche in kleinen Dosen nur den Chemismus der Zellen beeinflussen, in größeren außerdem plasmolytisch wirken.

Die Übersicht über diese Gifte kann nur in gedrängter Form gegeben werden, für Spezialstudien muß auf die Lehrbücher der Intoxikationen von Kobert, L. Lewin, R. Heinz u. a. verwiesen werden.

1. Gruppe.

Schädlichkeiten, welche zur Auflösung roter Blutkörperchen führen. Für klinische Zwecke kommen hier in Betracht:

1. **Transfusionen von heterogenem Blute.** Besonders die in der Therapie eine Zeitlang viel ausgeführten Lammbluttransfusionen bei Menschen, aber auch sonstige im Tierexperimente angewandte Einspritzungen von Blut einer fremden Tierspezies führen, wie Landois zuerst nachwies, zur Auflösnng von roten Blutkörperchen und Intoxikationserscheinungen, welche in Schüttelfrost und Fieber, Atemnot und Hustenreiz und blutig tingiertem Auswurfe (bei Menschen), Kopfschmerzen, Hyperämie der Haut und vermehrter Peristaltik bestehen, wozu sich weiterhin Icterus, Leber- und Milzschwellung, Albuminurie und Hämoglobinurie hinzugesellen.

Diese schweren Erscheinungen allgemeiner Intoxikation und Hämocytolyse treten, wie erwähnt, nicht bei Injektionen reinen Hämoglobins ein, auch wenn dasselbe einer fremden Tierspezies entstammt, das

Lösungsvermögen heterogenen Blutes für die roten Blutzellen ist vielmehr zum Teil an die Zellen, zum Teil an das Plasma des Blutes gebunden. Zahlreiche interessante Untersuchungen der letzten Jahre über therapeutische und immunisierende Wirkungen gewisser Blutarten und speziell der Blutsera haben ein großes und aussichtsvolles Arbeitsfeld für experimentelle Blutuntersuchungen eröffnet, auf das hier nicht näher eingegangen werden kann. Zur Übersicht auf diesem viel diskutierten Gebiete sei auch auf die zusammenfassenden Publikationen von Ehrlich und Gruber verwiesen.

Erwähnt sei, daß trotz der anerkannt hohen Gefahren der Transfusionen heterogenen Blutes neuerdings von Bier wieder derartige Experimente mit Hammelblut an Menschen mit schweren tuberkulösen resp. septischen Erkrankungen ausgeführt worden sind, um durch Fieber, Hyperämie und Anregung des Stoffwechsels eine Reaktion des ganzen Organismus mit günstiger Beeinflussung des Krankheitsprozesses hervorzurufen.

Bis jetzt liegt kein Grund vor, dem Autor auf dem gefährlichen Pfade zu folgen, vielmehr gelten mit Recht die seinerzeit viel besprochenen Lammbluttransfusionen heute als vollkommen verpönt.

2. **Verbrennungen und Verbrühungen.** Zuerst wurde von Max Schultze im Blutpräparate bei Erwärmung des Objekttisches über 50° C. eine Zertrümmerung von roten Blutkörperchen beobachtet. Bei Tieren fand Wertheim schon wenige Minuten nach erfolgter Verbrühung rundliche Körperchen als Teilungsprodukte von roten Blutkörperchen, und dieselben Befunde erhoben Ponfick (2) und v. Lesser. Der letztgenannte Autor bezog infolge dieser Beobachtungen den Tod nach Verbrühungen auf die akut eingetretene Oligocythämie, eine Ansicht, welcher von Sonnenburg entgegengetreten wurde. Durch Hoppe-Seyler wurde auch bei Menschen nach Verbrennungen Hämoglobinämie und Methämoglobinurie beobachtet, jedoch in so mäßiger Intensität, daß die Todesursache jedenfalls nicht in diesen Blutveränderungen zu suchen ist.

3. **Arsenwasserstoff.** Die Einatmung von AsH_3, welcher im gewöhnlichen Leben mit Wasserstoff gemischt vorkommt, übt eine schwere Giftwirkung auf das Blut aus, bestehend in Hämoglobinurie, Icterus, Schwellung der Leber und Milz, sowie Hämoglobininfarkten der Nieren (Koppe, Storch). Im Tierexperiment hat Stadelmann die AsH_3-Vergiftung in eingehender Weise studiert und eine enorme Vermehrung der Gallenfarbstoffbildung aus dem gelösten Hb, dagegen keine Vermehrung der Gallensäuren nachgewiesen.

4. **Morcheln.** Die in weiter Verbreitung vorkommende Lorchel (Helvella esculenta), fälschlich gemeinhin als Morchel bezeichnet, besitzt in wässerigen Auszügen, wie zuerst von Bostroem und Ponfick (3) gezeigt wurde, eine intensive Giftwirkung auf das Blut, bestehend in

Hämoglobinämie, Icterus, Hämoglobinurie, Verstopfung der Nieren mit Exitus letalis in schweren Fällen. Die getrockneten Lorcheln sind ungiftig, ebenso die in heißem Wasser abgebrühten, wobei der Giftstoff in der Brühe enthalten ist. Als giftiges Prinzip der Lorcheln ist die von Böhm und Külz dargestellte Helvellasäure anzusehen.

5. **Saponinsubstanzen.** Unter diesem Namen werden von Kobert verschiedene glykosidische Stoffe zusammengefaßt, welche kratzend schmecken, unter der Haut Entzündung erregen und rote Blutkörperchen auflösen, vom Darmkanal fast gar nicht resorbiert werden.

Nach Kobert kommen für die Pathologie vornehmlich in Frage: die in der Rinde von Quillaja Saponaria vorhandenen Saponinsubstanzen Quillajasäure und Sapotoxin, ferner das in den Alpenveilchen (Cyclamen europaeum) enthaltene Cyclamin, das in der Kornrade (Agrostemma Githago) enthaltene Agrostemma-Sapotoxin s. Githagin, und außerdem steht diesen Stoffen das in verschiedenen Spezies von Solanum, z. B. im Nachtschatten und der Kartoffel, enthaltene Solanin nahe.

6. **Schlangengift, Skorpiongift, Bienengift.** Das Gift der Schlangen ist bei den einzelnen Arten verschieden, es gehört zu den Toxalbuminen und bewirkt lokal an der Beißstelle eine Nekrose der Gewebe mit stark blutiger Durchtränkung, im Blute selbst eine Auflösung der roten Blutkörperchen mit den besprochenen Folgeerscheinungen. Auch der Skorpionbiß wirkt nach Sanarelli zerstörend und koagulierend auf die roten Blutkörperchen.

In ähnlicher Weise wirken die Giftdrüsen, welche an den Stacheln der Bienen sitzen. Zu einigen Hundert in physiologischer Kochsalzlösung verrieben, bewirken sie nach Langer bei intravenöser Einspritzung Hämocytolyse, unter Umständen bis zur Hämoglobinurie.

7. **Gallensäuren** (s. Leber) können bei cholämischen Zuständen, wahrscheinlich im Verein mit anderen toxischen Produkten, hämocytolytisch wirken.

8. **Infektionskrankheiten.** Am häufigsten führen die schweren Malariaerkrankungen (s. d.) zu Hämoglobinämie und Hämoglobinurie. In bezug auf die neuerdings viel diskutierte Rolle des Chinins bei der Entstehung dieser Anfälle sei hier nur in Kürze bemerkt, daß nach Murri noch niemals Hämoglobinurie infolge von Chinin-gebrauch beobachtet worden ist, wenn nicht Malaria vorangegangen war, so daß man annehmen muß, daß durch letztere eine Schwächung und Disposition der Blutzellen geschaffen wird.

Bei Scharlach beobachtete Heubner und bei Typhus Immermann das Auftreten dieser Komplikation. Bei schwerer Sepsis (s. d.) fand ich hochgradige Hämoglobinämie.

9. Infolge von **Guajakolvergiftung** (9jähriges Mädchen erhielt 5 ccm) beobachtete Wyß Auflösung von roten Blutkörperchen und Hämoglobinämie.

10. Die sog. **Winckelsche Krankheit,** eine seltene schwere Allgemeinerkrankung Neugeborener, welche mit schweren Allgemeinsymptomen, Coma, Somnolenz, unter starker Hämoglobinurie, Icterus und hämorrhagischer Diathese zum Tode führt, ist ebenfalls hierher zu rechnen.

11. Bei **Resorption eines größeren abdominalen Blutergusses** infolge von Extrauterinschwangerschaft beobachtete L. Michaelis eine Hämoglobinurie, die er nach dem Vorgange von Ehrlich auf Bildung von Antolysinen aus dem eigenen Blute der Kranken zurückführt.

12. Nach Gebrauch von **Extractum filicis maris aethereum** habe ich (Lit.) mehrfach erhebliche Hämocytolyse mit Icterus auftreten sehen, und Georgiewski hat später in Tierexperimenten die Folgen der vermehrten Blutkörperchen-Zerstörung in der starken Siderose der Leber, Milz und des Knochenmarkes nachgewiesen.

Schließlich seien hier noch **die Experimente an Tieren** angeführt, welche die Lehre von den Blutgiften wesentlich gefördert haben, obwohl hier zum Teil Gifte verwendet worden sind, welche für die menschliche Pathologie keine Rolle spielen.

In erster Linie sind von Autoren hier zu nennen: Stadelmann, Afanassjew, Silbermann, Heinz, Ehrlich, Popoff, Bignami und Dionisi, Dittrich, Albertoni, Biondi, Tallquist, Reckzeh u. a.

Als Blutkörperchen zerstörende Stoffe wurden vorzugsweise benutzt: Toluylendiamin, Phenylhydrazin, Pyrodin, Ammoniak, Trimethylamin, Äthylendiamin, Pyrogallussäure, Anilinderivate u. v. a., außerdem die auch für die Toxikologie des Menschen wichtigen Stoffe.

Von den Ergebnissen dieser Versuche sind bereits im Kapitel der einfachen und perniciösen Anämien diejenigen erwähnt worden, welche für die Lehre von der Entstehung der Anämien durch chronische Giftwirkung von großer Bedeutung sind.

Auch für die Kenntnisse von der akuten Giftwirkung auf das Blut sind die Experimente mit den genannten Stoffen bedeutungsvoll geworden, da sie zum Teil Beispiele für die einfache Hämocytolyse, zum Teil für Methämoglobinbildung mit nachfolgender Lysis abgaben.

---

2. Gruppe.

A. Gifte, welche nur eine chemische Veränderung des Hämoglobins bewirken, ohne daß eine Hämocytolyse zu folgen braucht:

1. **Stickoxyd** und **Kohlenoxyd** können an Stelle des O_2 im Blute auftreten, doch hat das NO kein praktisches Interesse, um so mehr jedoch das Kohlenoxyd, welches im Kohlendunst und Leuchtgas enthalten ist und zu häufigen Vergiftungen Veranlassung gibt.

Das CO verdrängt O_2 im Blute und bildet eine feste Verbindung mit dem Hb, das Kohlenoxyd-Hämoglobin, doch tritt auch bei den schwersten Vergiftungen intra vitam niemals eine Sättigung des Blutes mit CO ein. Die roten Blutkörperchen werden in ihrer Gestalt dabei nicht geändert, sie zerfallen auch nicht in der Blutbahn. Das Blut nimmt bei CO-Vergiftungen im ganzen eine auffallend hellrote Färbung an, welche es auch nach dem Tode beibehält. Die durch das CO mit Beschlag belegten roten Blutkörperchen sind für den respiratorischen Gaswechsel völlig unbrauchbar geworden, und es erklärt sich hieraus die Schwere der Vergiftungserscheinungen bei einigermaßen intensiver Einwirkung des Gases. Die Vergiftung ist demgemäß als eine innere Erstickung aufzufassen.

Die Diagnose der CO-Vergiftung ist häufig sehr leicht aus der auffällig hellroten Beschaffenheit des Blutes zu stellen. Der sichere Nachweis des CO-Hb wird durch die spektralanalytische Untersuchung geliefert. Die Streifen des CO-Hb geben fast dasselbe Bild, wie die des O_2-Hb, nur ist das Spektrum des CO-Hb ein wenig nach rechts von dem des O_2-Hb gerückt. Dieser Unterschied ist indes nicht so sehr in die Augen fallend, vielmehr zeichnet sich in charakteristischer Weise das Spektrum des CO-Hb dadurch aus, daß es sich bei Zusatz von reduzierenden Mitteln nicht ändert, während das O_2-Hb unter den gleichen Bedingungen sein zweistreifiges Spektrum verliert und den breiten Streifen des reduzierten Hb zeigt. Bei Zusatz von 10% Ätznatronlösung zeigt CO-Hb beim Erwärmen eine zinnoberrote Färbung, während O_2-Hb bei gleicher Behandlung in eine schwarzbraune, grünliche Masse verwandelt wird.

2. **Schwefelwasserstoff.** Ob der H_2S selbst bei schweren Vergiftungen durch Einatmung des Gases in Laboratorien, Kloaken, Latrinen oder Dunggruben intra vitam eine Veränderung des Hb herbeiführt, ist nach Kobert bisher nicht sicher entschieden. Im Leichenblut ist dagegen diese Veränderung sehr deutlich nachweisbar und daher von erheblichem gerichtsärztlichen Interesse. Es bildet sich hier Schwefelmethämoglobin, auch Sulfomethämoglobin genannt,

welches einen Absorptionsstreifen in Rot zeigt, ähnlich dem des Met-Hb und bei Zusatz von Schwefelammonium und Kalilauge in die Streifen des Hämochromogens übergeht.

Sulfomethämoglobin bildet sich beim Faulen jeder Leiche und verleiht derselben die grüne Färbung.

3. **Blausäure.** Vergiftungen mit Blausäure und Cyankali kommen teils aus selbstmörderischer Absicht, seltener durch versehentliches Eindringen der Gifte in Wunden und durch toxische Dosen von Bittermandelwasser in der Therapie vor.

Das Blut zeigt, besonders wenn es aus venösen Bezirken stammt, bei Blausäurevergiftungen eine auffallend hellrote Färbung, welche auf folgenden eigentümlichen Blutveränderungen beruht.

Von Schönbein wurde gezeigt, daß, während normale Blutkörperchen das Wasserstoffsuperoxyd sehr leicht in Wasser und Sauerstoff zersetzen, schon durch kleine Mengen von Blausäure diese Zersetzung aufgehoben wird, und das Blut sich dunkelbraun färbt. Schönbein schloß hieraus, daß die Blutkörperchen durch die Blausäurevergiftung ihre physiologische Wirksamkeit einbüßen, und daß der Tod infolge gehemmter Respiration eintrete. Diese Annahme ist später durch exakte Stoffwechseluntersuchungen von Geppert bestätigt worden, welcher nachwies, daß durch die Anwesenheit von Blausäure die Gewebe die Fähigkeit verlieren, Sauerstoff zu binden und zu verbrauchen, daß somit eine innere Erstickung bei Vorhandensein von überschüssigem O_2 eintritt.

Bei der Bildung der auffällig hellroten Totenflecke bei mit Blausäure Vergifteten handelt es sich nach Kobert um Cyanmethämoglobin welches sich aus dem in den Leichenflecken meist vorhandenen Met-Hb unter Einwirkung von CNH bildet (s. Tafel der Absorptionsspektra).

B. Gifte, welche nur morphologische Veränderungen der roten Blutzellen bewirken, ohne daß Hämocytolyse eintritt:

1. **Das Blei** ist, wie bereits mehrfach erwähnt, der Typus dieser Gifte. Während man früher die auffällige Blässe der Haut bei Malern, Schriftsetzern und Bleiarbeitern bei dem Fehlen von nachweisbaren Veränderungen im Blute zumeist auf peripherische Gefäßkontraktionen mit mangelhafter Durchblutung der Haut infolge der Bleiwirkung auf die Gefäßmuskulatur bezog, mithin die Blässe bei Bleivergiftung nur als „scheinbare Anämie“ gelten ließ, gelang es im Jahre 1899 meinem Mitarbeiter Hamel und mir, nachzuweisen, daß das Blei tatsächlich ein Blutgift von eigenartiger Wirkungsweise ist. Wir machten darauf aufmerksam, daß alle Bleivergifteten in auffälliger Regelmäßigkeit und in großer Zahl körnig degenerierte, also nur im

fixierten und mit basischen Farbstoffen gefärbten Präparate als geschädigt erkennbare Erythrocyten aufweisen, und zeigten damit, daß das Blei tatsächlich diese Zellen angreift, nur nicht in der bisher bekannten Weise der Hämocytolyse.

Es ergab sich hieraus, daß die vielfach angezweifelte anämisierende Einwirkung des Bleies, auf welche bereits das klassische Werk von Tanquerel les Planches aufmerksam macht und welche auch von Andral, sowie von Becquerel und Rodier angenommen wurde, tatsächlich zu Recht besteht.

Sehr interessante neuere Analysen des Blutes auf Eisen und alle sonstigen chemischen Bestandteile bei einem Bleivergifteten, welche Erben publiziert, ergaben, daß ein relativ hoher Gehalt an Eisen im Blute vorhanden war, welcher zum Teil auf Vorhandensein von Eisen im Serum zu beziehen war. Dieser Befund, sowie ein erhöhter Fettgehalt sprechen nach Erben dafür, daß bei der Einwirkung von Blei ganz ähnlich wie bei der perniciösen Anämie ein erhöhter Blutkörperchenzerfall stattfindet, der beim Blei allerdings nicht in der Zirkulation selbst, vielmehr in den Organen vor sich gehen dürfte.

In der Folgezeit haben wir unsere Erfahrungen an einer sehr großen Zahl von Bleikranken erweitert und gefunden, daß

1. reichliche körnig degenerierte Erythrocyten bei jedem Bleikranken vorkommen, mithin eine sehr wichtige diagnostische Bedeutung besitzen,
2. daß auch Bleiarbeiter, welche noch keine Krankheitserscheinungen darbieten, in mehr oder minder reichlichem Maße diese Körnchenzellen zeigen,
3. daß die Zahl der degenerierten Zellen im allgemeinen parallel der Schwere der allgemeinen Krankheitssymptome läuft,
4. daß die Körnchenzellen in einigen Wochen aus dem Blute schwinden, wenn die Kranken der Bleieinwirkung entrückt und mit Abführmitteln, Bädern usw. behandelt sind;
5. als Nebenbefund hat sich ergeben, daß bei manchen Bleivergifteten starke Leukocytenvermehrungen mit auffällig zahlreichen atypischen Formen auftreten können, so daß man geradezu von einem leukämoiden Blutbefunde sprechen könnte. Ebenso können Erythroblasten bei schwerer Bleivergiftung auftreten.

Unsere Beobachtungen an den Erythrocyten des Menschen sind in vollem Umfange von Moritz, van Emden und Kleerekoper, sowie v. Torday bestätigt worden, und in letzter Zeit hat Büsing auf meine Veranlassung ca. 70 Arbeiter während ihrer Tätigkeit in zwei hiesigen Bleifarbfabriken untersucht und dabei bestätigt, daß sämtliche

Arbeiter infolge der Bleiverarbeitung deutliche degenerative Veränderungen im Blute zeigen.

Ich bemerke dabei, daß wir seit Jahren bei allen Kranken mit Zeichen gewerblicher Vergiftungen, z. B. durch Schwefelsäure, ferner bei Quecksilberinjektionen und Schmierkuren, ferner bei absichtlichen Vergiftungen mit Lysol, Oxalsäure, Kalium chloricum, Salmiak niemals körnige Degenerationen der Erythrocyten beobachtet haben, sofern nicht sekundäre Erkrankungen, z. B. Enteritiden, infolge der Giftwirkungen auftraten.

Dagegen beobachtete Keil, allerdings nur bei Tieren, nach Einatmung von Leuchtgas körnige Degeneration im Blute, und es wird in Zukunft auch nach CO-Vergiftungen bei Menschen hierauf zu achten sein. Im übrigen sind die Ergebnisse von Tierexperimenten aus Gründen, welche schon auf S. 122 auseinandergesetzt wurden, in diesen Fragen nicht beweiskräftig.

Löwenthal gelang es, in meinem Laboratorium außer mit Blei auch mit anderen Schwermetallen, wie Zinnchlorür und Cersulfat bei Tieren diese Blutveränderungen hervorzurufen.

R. Pol fand die Körnchen bei Vergiftungen mit Phenylhydrazin, dagegen nicht bei Vergiftung mit Schwefelkohlenstoff.

Die große Bedeutung der Körnchenbefunde für die Diagnose der Bleivergiftung hatte bereits van Emden und Kleerekoper veranlaßt, Blutuntersuchungen bei Bleiarbeitern zu prophylaktischen Zwecken vorzuschlagen, und auf Grund der Untersuchungen von Büsing habe ich vor kurzem empfohlen, die besonders gefährdeten Arbeiter der Bleifabriken von Zeit zu Zeit auf ihr Blut zu untersuchen, um diejenigen herauszufinden, welche zwar noch keine Kolik oder sonstige manifeste Symptome des Saturnismus zeigen, aber doch im Blute schwere Schädigungen durch dies Gift erkennen lassen, ähnlich wie man in den Tropen auf diese Weise die latente Malariainfektion ermittelt. Ich habe vorgeschlagen, solche Arbeiter, welche auch ohne sonstige Krankheitserscheinungen starke Blutveränderungen zeigen d. h. in jedem Gesichtsfelde eines Trockenpräparates mehrere Körnchenzellen erkennen lassen, zeitweilig aus der Bleiarbeit zu entfernen und im Außendienste zu beschäftigen, um hierdurch das Eintreten allgemeiner schwerer Vergiftungserscheinungen zu verhindern.

Allem Anschein nach können Aufspeicherungen von Blei im Körper stattfinden, und diese Depots können durch unbekannte Ursachen plötzlich in die Zirkulation gelangen und die typischen Zeichen der Bleivergiftung bedingen, wenn der Patient längst gar nichts mehr mit Blei zu tun hatte. Einen derartigen Fall beobachtete ich in letzter Zeit bei einem Arbeiter, welcher primär mit schwerem Saturnismus zur Beobachtung kam und später, nachdem er monatelang nichts mit Blei zu tun hatte, zu wiederholten Malen mit Anfällen von schwerer

Encephalopathie erkrankte, in deren Gefolge sich Optikus-Atrophie entwickelte. In diesen Anfällen fanden sich die typischen degenerierten Erythrocyten in großen Mengen im Blute und schwanden beim Wiedereintreten der Rekonvaleszenz.

2. In ähnlicher Weise wirkt **das Karzinom** durch Produktion von Giftstoffen, worüber auf S. 234 das Nähere gesagt ist.

3. **Toxine der verschiedensten Mikroorganismen,** besonders bei Darmfäulnis, bei Sepsis, bei Beri-Beri und Intermittens können in analoger Weise auf die Erythrocyten wirken.

III. Gruppe.

Als weitere Blutgifte figurieren chemische Substanzen, welche das **Hb der roten Blutkörperchen in Methämoglobin verwandeln,** worauf ein Teil derselben keine weiteren Schädigungen ausübt, der größere Teil aber zur Auflösung von roten Blutkörperchen führt. Das Methämoglobin unterscheidet sich vom Oxy-Hb lediglich dadurch, daß der Sauerstoff bei demselben erheblich fester gebunden ist als bei dem Oxy-Hb, während die Menge des austreibbaren Sauerstoffes nach Dittrich im Methämoglobin die gleiche ist, wie im Oxyhämoglobin. Die Farbe des Met-Hb ist sepiabraun. Die Veränderung im spektroskopischen Bilde geht aus der nebenstehenden vergleichenden Tabelle hervor.

Nach Dennig ist die Toleranz des Organismus gegenüber der Met-Hb-Bildung sehr groß, denn das Leben erlischt erst, wenn etwa zwei Drittel des Oxy-Hb durch Met-Hb ersetzt sind.

Nach Dittrich und anderen kommen bei schweren Methämoglobinvergiftungen meist noch andere toxische Wirkungen neben der Schädigung der Blutzellen in Betracht, wie sich besonders bei den Kalichloricum-Vergiftungen zeigt.

Nach demselben Autor wird Methämoglobinbildung bewirkt:

1. durch oxydierende Stoffe, wie Ozon, Jod, Chlorate, Nitrite, Nitrate (Nitroglyzerin),
2. durch reduzierende Substanzen, wie naszierenden Wasserstoff, Pyrogallol, Brenzkatechin, Hydrochinon usw.,
3. durch Stoffe, welche weder oxydierend noch reduzierend wirken, wie Anilin und seine Verbindungen, Phenol u. ä.

Für die Klinik sind folgende Gifte am wichtigsten:

1. **Chlorsaures Kali.** Wegen der vielfachen therapeutischen Verwendung dieses Mittels sind Vergiftungen mit demselben verhältnismäßig häufig. Nachdem zuerst Jacobi und Marchand die Giftigkeit desselben nachgewiesen hatten, haben spätere Arbeiten des letzteren, sowie solche von Cahn, Stokvis, v. Mering u. a. die Blutverände-

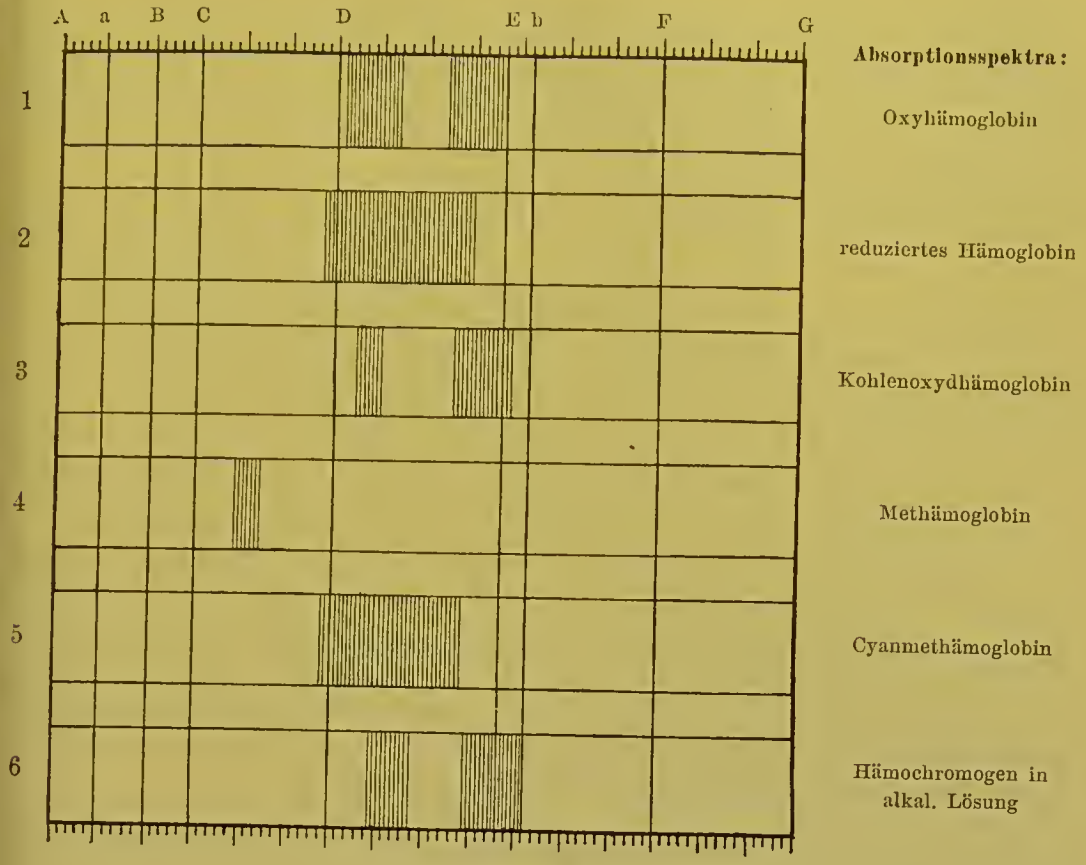


Fig. 28.

rungen infolge dieser Vergiftung eingehend behandelt. Das chlorsaure Kali wandelt das Oxyhämoglobin in Methämoglobin im Blute um und zerstört die roten Blutkörperchen, so daß sich bei Kalichloricum-Vergiftungen dieselben Folgeerscheinungen der Hämoglobinämie finden, wie bei der zuerst besprochenen Gruppe. Betreffs der Art und Weise, wie die Blutzersetzung zustande kommt, nimmt v. Mering an, daß dieselbe der Chlorsäure zuzuschreiben sei, und daß das Salz dabei im Blute eine Reduktion zu Chlorkalium erfahre. Marchand gibt dagegen an, daß die Menge des im Urin vorgefundenen Chlorats genau der des eingeführten entspricht, und daß für eine Zersetzung und Reduktion desselben im Körper kein Anhaltspunkt vorliegt. Nach Marchand soll durch die Wirkung der Salzlösung eine Wasserverarmung des Blutes eintreten, und hierdurch sollen Diffusionsprozesse in Wirksamkeit treten, welche die Bedingungen für das Eindringen des Chlorats in die roten Blutkörperchen abgeben. Gegen diese Annahme sprechen allerdings die folgenden Zahlen der Blutmischung in einem selbstbeobachteten Falle.

Ich lasse die Zahlen dieses mit meinem Kollegen Brandenburg gemeinsam beobachteten und von letzterem (s. Lit.) publizierten Falles hier folgen:

Eine 28 Jahre alte Frau hatte am Abend des 4. März ca. 40 g Kali chloricum mit Wasser getrunken. Am nächsten Morgen kam sie zur Behandlung in die II. med.

Klinik. Die Blutuntersuchung ergab: neben einer starken Leukocytose, Anwesenheit von nicht sehr zahlreichen Poikilocyten, ferner unregelmäßige große und kleine rote Elemente. Das Blut war schokoladenartig braunrot, zeigte im Spektrum die Streifen des Methämoglobin, das klar abgesetzte Serum war bräunlich gefärbt, enthielt ebenfalls Methämoglobin, desgleichen in starkem Maße der Urin.

Die Blutuntersuchung ergab:

	Rote Blutkörperchen Millionen	Trockensubstanz des Blutes in Prozenten	Trockensubstanz des Serum in Prozenten
Am 1. Tage	4,3	21,4	10,02
Am 2. Tage	2,5	—	—
Am 4. Tage	2,3	17,77	10,03
Am 5. Tage	2,1	—	—
Am 6. Tage	1,9	14,11	9,55
Am 7. Tage	1,6	—	—

Das Methämoglobin ließ sich im Serum während der ersten 5 Tage nachweisen, während der beiden letzten Tage war das Serum klar und gelb.

Der Tod erfolgte am 7. Tage, die Sektion ergab parenchymatöse Entzündungen des Myocard, der Leber, Magensehleimhaut und der Nieren, welche außerdem hochgradige Hämoglobininfarkte aufwiesen.

2. **Pyrogallol, Pyrogallussäure** wird bei Hautkrankheiten vielfach angewandt und kann bei unvorsichtigem Gebrauche zum Tode führen durch Zerstörung von roten Blutkörperchen.

3. **Nitrobenzol**-Vergiftungen werden in der Technik bei der Fabrikation von Anilinfarbstoffen und Sprengstoffen beobachtet und entstehen durch Einatmung der Dämpfe dieses Stoffes.

Ebenso kommen Vergiftungen mit Nitroglyzerin bei der Dynamitfabrikation vor, ferner ist hier das Amylnitrit zu erwähnen. Alle diese Stoffe können Methämoglobinämie mit ihren Folgezuständen hervorrufen.

4. **Chromsäure** scheint nach Mitteilungen von Sticker ebenfalls Methämoglobinurie (z. B. nach Applikation per vaginam behufs Ätzung) hervorzurufen.

5. Das **Anilin** wandelt den Blutfarbstoff ebenfalls in Met-Hb um, und für klinische Zwecke besonders wichtig ist die Beobachtung von Fr. Müller, welcher bei Anwendung des vielgebrauchten Anilinderivats, des Antifebrin, Acetanilid, nach mäßigen Tagesdosen von 2—3 g bei ausgesprochener Cyanose im Blute Met-Hb nachweisen konnte.

Neuere Untersuchungen hierüber sind von Dennig ausgeführt, welcher ebenfalls Met-Hb-Bildung nach diesem Mittel konstatierte.

6. **Phenacetin, Phenokoll** und **Lactophenin** können ebenfalls Met-Hb bilden und zur Hämocytolyse führen, wie zuerst von Krönig

für das Phenacetin nachgewiesen wurde. Nach eigenen Erfahrungen ist besonders das Lactophenin durch diese gefährliche Nebenwirkung ausgezeichnet, und schon nach mäßigen Tagesdosen (3 g) kann man manchmal intensiven Icterus auftreten sehen.

7. Das **Hydrazin** und besonders das **Phenylhydrazin** können nach Lewin schon bei Resorption kleiner Mengen infolge von Hautverletzungen Met-Hb bilden.

8. **Phenolphthalein,** der bekannte Indikator für Salzsäuretitrationen, wird neuerdings unter dem Namen **„Purgen"** als Abführmittel in den Handel gebracht. Ich beobachtete bei einem hiesigen Arzte, der eine neue Sendung dieses Mittels probiert hatte, schwere Methämoglobinurie und halte daher das Mittel für sehr bedenklich.

9. **Maretin** ist ein Antifebrile, besonders gegen die Febris hectica phthisicorum empfohlen, welches ein „entgiftetes Antifebrin" darstellen soll. Dieses Mittel ist nach Krönig ein stark hämolytisch wirkendes Gift und daher bei den an sich schon stark anämischen Tuberkulösen doppelt kontraindiziert.

B. Paroxysmale Hämoglobinurie.

Abweichend von den bisher besprochenen Formen von Hämoglobinämie und Hämoglobinurie, welche auf die Wirkung bekannter Gifte zurückzuführen waren, liegt bei den paroxysmalen Formen kein sicher zu bestimmender Giftstoff als ätiologisches Moment vor. Die Krankheit besteht darin, daß bei gewissen Individuen anfallsweise auf geringfügige äußere Veranlassungen unter mehr oder minder ausgesprochenen Allgemeinerscheinungen, wie Frost, Kopfschmerz, Fieber, starker Abgeschlagenheit, der Urin eine tiefrote bis schwärzliche Farbe annimmt, welche auf der Anwesenheit von gelöstem Hämoglobin beruht. Diese Paroxysmen gehen mit Anschwellung der Leber und Milz, häufig auch mit Schmerzen in der Nierengegend einher, können verschieden lange Zeit dauern und zeigen eine besondere Neigung zu Recidiven.

Diese Erkrankung ist bereits vor mehr als hundert Jahren von Ch. Stewart (1794) beobachtet, in Deutschland von Dressler (1854) als „intermittierende Albuminurie und Chromaturie" sorgfältig beschrieben, und 1865 von Harley, trotzdem derselbe keine roten Blutkörperchen, sondern Hämoglobin im Urin fand, als „intermittierende Hämaturie", von Pavy, welcher den Blutfarbstoff als Hämatin ansprach, als „paroxysmale Hämaturie" bezeichnet worden. Einen Untergang der roten Blutkörperchen innerhalb der Blutbahn, und zwar in den Nierengefäßen, nahm zuerst Dickinson an, und Popper,

welcher den Namen „paroxysmale Hämoglobinurie“ einführte, faßte die Erkrankung als eine vasomotorische Neurose auf.

Die Literatur über diese Krankheit ist in der Folgezeit zu einem erheblichen Umfange angeschwollen und findet sich in umfassender Weise in einer Monographie von Chvostek bearbeitet, auf welche hiermit verwiesen wird.

Ätiologisches. Das Auftreten dieser Erkrankung ist in jedem Lebensalter beobachtet worden; von den Geschlechtern ist das männliche häufiger befallen. In einer großen Zahl von Beobachtungen über paroxysmale Hämoglobinurie findet sich die Angabe, daß akquirierte oder kongenitale Lues bestanden habe, so daß diesem Momente eine gewisse Bedeutung bei dem Zustandekommen des Prozesses zuzuschreiben ist. Ebenso soll das Überstehen von Malariaerkrankungen und Inanitionszuständen disponieren. Als Momente, welche unmittelbar den Anfall auszulösen imstande sind, hat man beobachtet: Einwirkung von Kälte auf den Körper im allgemeinen, lokale Kälte-Einwirkung, z. B. durch Eintauchen der Hände oder Füße in kaltes Wasser, Muskelanstrengungen beim Gehen, während andere Muskelanstrengungen keinen Einfluß ausüben; ferner psychische Erregungen, Schreck, Ärger, Exzesse in baccho et venere. Besonders durch Eintauchen der Hände oder Füße in kaltes Wasser kann man bei dispouierten Individuen in kurzer Frist von 10—30 Minuten einen derartigen Anfall hervorrufen.

Blutbefunde. Die auffälligste Veränderung des Blutes besteht in der Verminderung der Zahl der roten Blutkörperchen, welche im Paroxysmus zur Auflösung gelangen und je nach der Schwere des Anfalls in stärkerem oder geringerem Maße verringert sein können, wie die Angaben von Mesnet, Bristowe und Copeman, Kobler und Obermeier, Chvostek u. a. zeigen. Nach den Beobachtungen dieser Autoren bestehen in den anfallsfreien Zeiten entweder normale oder leicht subnormale Zahlen der roten Blutkörperchen, welche im Anfalle vorübergehend sinken. Alle diese Zahlenangaben haben indes, soweit sie vom Blute im Anfall selbst gewonnen sind, nur relativen Wert; denn das Blut erleidet auf der Höhe des Anfalls, besonders zur Zeit des Frostes, unzweifelhaft eine Alteration seiner Gesamtmenge, wie folgende eigene Beobachtung ergibt.

Bei einem etwa 12 Jahre alten Mädchen traten nach lokaler Einwirkung von Kälte typische Anfälle von Hämoglobinurie ein unter Frösten, Kältegefühl und allgemeinem Unbehagen, und es war mir möglich, zu zwei verschiedenen Malen die Beschaffenheit des aus der Vene entnommenen Blutes vor und während des Anfalles zu ermitteln.

	Rote Blutkörperchen Millionen	Weiße Blutkörperchen	Trocken-substanz des Blutes in Prozenten	Trocken-substanz des Serum in Prozenten
Erste Beobachtung:				
Vor dem Anfall	4,75	12000	18,2	9,04
Im Anfalle, gegen Ende desselben	3,62	12000	18,5	9,76
Zweite Beobachtung:				
Vor dem Anfall	—	—	18,2	7,5
Auf der Höhe des Anfalles	—	—	19,2	8,9

Das klare Serum war durch Hämoglobin rubinrot gefärbt, ohne rote Blutkörperchen zu enthalten. Die starke Verminderung der Zahl der roten Blutkörperchen ist leicht verständlich, auffällig dagegen ist die Zunahme der Trockenrückstände bei beiden Untersuchungen, und zwar besonders stark ausgeprägt bei der zweiten, welche im Beginne des Frostanfalls bei allgemeiner Blässe der Haut ausgeführt wurde. Es zeigt diese Beobachtung, daß eine lebhafte Reizung des vasomotorischen Nervensystems bei dem Eintritt des Frostes zur Eindickung des Blutes führte, welche um so beträchtlicher erscheinen muß, als durch den Zerfall der roten Blutkörperchen und Ausscheidung des Hb die Blutmischung naturgemäß verdünnt sein mußte.

Die Untersuchung eines frischen Blutströpfchens auf der Höhe des Anfalls ergibt in ausgesprochenen Fällen neben der Mehrzahl normaler roter Blutkörperchen solche von bizarren Formen, vielfach ausgebuchtet und über die Fläche gebogen, an Poikilocyten erinnernd. Einzelne solcher verbogenen Blutscheiben erscheinen mehr oder minder ihres Hb-Gehaltes beraubt, ausgelaugt — sog. Blutschatten (Ponfick); daneben sieht man Zerfallskörperchen. Die geldrollenartige Anordnung der roten Blutkörperchen ist nach Bristowe und Copeman, Boas u. a. gestört.

Der Hb-Gehalt ist nach Kobler und Obermeier entsprechend der Zahlenverminderung der roten Blutkörperchen während und nach dem Anfall herabgesetzt. Die Regeneration der roten Blutkörperchen scheint nach den Angaben dieser Autoren sowie nach Bristowe und Copeman, Götze u. a. schnell vor sich zu gehen. Auch das Mädchen eigener Beobachtung hatte den Gesamt-Eiweißgehalt des Blutes in kurzem ersetzt, doch war das Serum bei der zweiten Blutentnahme auffällig wasserreich geworden.

Die Gerinnbarkeit des Blutes ist nach Hayem und Salle erhöht; doch soll sich nach diesen Autoren der schnell geronnene Blut-

kuchen sehr rasch wieder lösen — eine Angabe, die Chvostek bestätigt, allerdings mit der Einschränkung, daß eine derartige Erscheinung sich auch unter anderen Verhältnissen finden kann.

Die Leukocyten zeigen nach den übereinstimmenden Angaben der Autoren keine nennenswerten Veränderungen.

Im Blutserum findet sich, wie Küssner zuerst im Schröpfblute nachwies, im Anfall und kurze Zeit nach demselben ein je nach der Stärke des Anfalls und nach der Zeit der Blutentnahme höherer oder geringerer Gehalt von gelöstem Hb; doch sind hier ganz besonders die auf S. 527 erwähnten Kautelen bei der Serumgewinnung zu beachten. Fleischer fand im Serum einer Zugpflasterblase Hb-Tröpfchen.

Theorien über das Zustandekommen der Paroxysmen. Die älteren Anschauungen über eine direkte Einwirkung der luetischen oder Malariainfektion sind im allgemeinen verlassen worden; man nimmt besonders seit der Entdeckung der Malariaparasiten an, daß die Anfälle von Hämoglobinurie, welche in Tropengegenden auftreten — das sog. Schwarzwasserfieber (s. u.) — auf Infektion des Blutes mit Parasiten oder mit toxischen Substanzen zurückzuführen und jedenfalls von den hier zu behandelnden Formen der Hämoglobinurie zu trennen sind. Die von Pavy, Mackenzie u. a. angenommene Auflösung der roten Blutkörperchen in den Nierengefäßen ist von manchen Seiten als unhaltbar bezeichnet, in neuerer Zeit jedoch wieder von Rosenbach befürwortet worden, welcher sich besonders auf negative Befunde an den Blutkörperchen im zirkulierenden Blute mancher derartiger Kranken beruft. Nach Lichtheim handelt es sich im wesentlichen um Veränderungen des Blutes und der blutbildenden Organe, welche bei gewissen Reizen mit einer Auflösung der roten Blutkörperchen reagieren. Nachdem schon früher Mackenzie und Popper auf den Einfluß des vasomotorischen Nervensystems aufmerksam gemacht, trat besonders Murri mit der Annahme hervor, daß die Krankheit als eine **vasomotorische Neurose** aufzufassen sei, welche sich bei Kälteeinwirkung in einer abnormen Erregung der vasomotorischen Nerven äußere, infolge deren es zur Erweiterung des Gefäßsystems, Verlangsamung des Blutstromes und daher stärkerer Einwirkung der Kälte kommt. Gleichzeitig besteht bei diesen Patienten eine krankhafte Störung der blutbildenden Organe, derzufolge die roten Blutkörperchen zum Teil weniger widerstandsfähig sind und zugrunde gehen.

Auch Ehrlich und Boas sprachen sich für eine verminderte Resistenz der roten Blutkörperchen aus, nachdem sie gezeigt hatten, daß man Blutscheiben künstlich zum Zerfall bringen kann, wenn man bei Stauung durch Abbinden eines Fingers starke Kälte (Eiswasser) einwirken läßt, so daß sie annahmen, daß lokal an den der Kälte ausgesetzten Teilen die Hämocytolyse auftrete. Gegen diese Theorie sprechen

indes vielfache Beobachtungen, wie das Auftreten von paroxysmaler Hämoglobinurie ohne Kälteeinwirkung nach Marschanstrengungen (Fleischer) und heftigen Gemütsbewegungen (Strübing); auch Beobachtungen von Rodet, welcher im Experimente keine verminderte Resistenz der roten Blutkörperchen gegen Kälte fand. Ehrlich selbst wies später nach, daß diese verminderte Resistenz der roten Blutkörperchen gegen Kälteeinwirkung tatsächlich nicht bestehe und nahm an, daß sich unter dem Einflusse der Kälte bei spezifisch disponierten Individuen Agentien (Fermente) bilden, die das Diskoplasma schädigen und die Lösungserscheinungen bedingen.

Nach den erwähnten Beobachtungen ist indes die Kälte überhaupt nicht zum Zustandekommen der Blutdissolution nötig, vielmehr wiesen Dapper und neuerdings Chvostek nach, daß einfache Zirkulationsstörungen durch Abbinden eines Fingers ohne Kälteeinwirkung die Auflösung hervorrufen können, und es ist nach neueren Experimenten von Mannaberg und Donath, welche ebenso wie Murri eine verringerte Resistenz der Blutzellen gegenüber CO_2 fanden, daran zu denken, daß bei diesen Zirkulationsstörungen die Auflösung der Zellen durch CO_2-Wirkung zustande kommt.

Später hat Chvostek in einer Reihe von Versuchen die Frage nach dem Zustandekommen der Anfälle zu klären gesucht und dabei konstatiert, daß die roten Blutkörperchen derartiger Patienten eine verminderte Resistenz nicht gegen Kälte, wohl aber gegen mechanische Einflüsse besitzen, wobei sich die einzelnen roten Blutkörperchen verschieden resistent zeigen. Die Veränderung der Konstitution der roten Blutkörperchen kann durch Lues, Malaria, Inanition und andere disponierende Ursachen bedingt sein, doch ist dabei die Regenerationsfähigkeit der blutbildenden Organe intakt. Außer dieser Leichtlöslichkeit eines Teiles der roten Blutkörperchen nimmt Chvostek Zirkulationsveränderungen an, welche infolge abnormer Innervation der Vasomotoren durch Kontraktion der peripherischen Gefäße zustande kommt. In den Fällen von paroxysmaler Hämoglobinurie nach Marschanstrengungen sollen diese Zirkulationsstörungen durch Lageveränderung der inneren Organe bedingt sein. In manchen Fällen können die Nieren in hervorragendem Maße an dem Destruktionsprozeß beteiligt sein.

Während es Chvostek gelang, die hämoglobinurische Attacke durch Einatmung von Amylnitrit zu kupieren, haben Mannaberg und Donath keinen Erfolg hiervon gesehen und ebensowenig Goldschild, welcher auf v. Leydens Rat vorschlägt, diese Kranken vielmehr vorsichtig an Kälteeinwirkungen durch Abreibungen usw. zu gewöhnen.

Lichtenstern macht darauf aufmerksam, daß bei einem und demselben Kranken eine schwere Hämoglobinurie manchmal eintritt, während die Allgemeinerscheinungen, Frost, Fieber, Abgeschlagensein nur gering sind, während umgekehrt manchmal diese schweren Allgemeinsymptome deutlich ausgeprägt sind, dabei aber die Hämoglobinurie ausbleibt.

Auch Chiaruttini sieht als mechanisches Moment für die Auslösung der Paroxysmen vasomotorische Reflexvorgänge an, er findet aber die Resistenz der roten Blutkörperchen selbst nicht herabgesetzt, sondern vindiziert dem Plasma eine globulicide Wirkung gegenüber eigenen und fremden Blutzellen und ist der Ansicht, daß bei Reizung der Vasomotoren allenthalben, wo Stase des Blutes in den Gefäßen eintritt, die Hämocytolyse erfolgt.

Diese Hypothese ist indes durch eine experimentelle Untersuchung von Kretz widerlegt worden, welcher bei einem derartigen Falle das Serum gegenüber den Erythrocyten desselben Blutes und fremder Blutproben prüfte und in keinem Falle eine hämolytische Wirkung fand, dagegen die Löslichkeit der roten Zellen selbst gegenüber verschiedenen Serumproben gesteigert fand.

Donath und Landsteiner wiederum nehmen als Ursache des Anfalles ein Hämolysin an.

Camus unterscheidet: erstens eine Haemoglobinurie globulaire infolge von Auflösung roter Zellen in der Zirkulation durch Blutgifte, zweitens eine Haemoglobinurie musculaire, ähnlich der Pferdehämoglobinurie, hervorgerufen durch zu starke Muskeltätigkeit und experimentell hervorzurufen durch intravenöse Injektion von Muskelsaft, drittens eine Haemoglobinurie urinaire, hervorgerufen durch globulicide Eigenschaften des Urins.

Wie man sieht, sind die objektiven Befunde in den einzelnen Fällen und demgemäß auch die Anschauungen der einzelnen Autoren über das Wesen dieser Anfälle sehr verschieden, und es dürfte demnach das Wahrscheinlichste sein, daß es sich hier nicht um ein einheitliches Krankheitsbild handelt, sondern daß die einzelnen Fälle von paroxysmaler Hämoglobinurie sowohl nach ihrer Ätiologie wie nach der Art und Weise des Zustandekommens der Hämocytolyse verschiedenartig aufgefaßt werden müssen.

C. Schwangerschafts-Hämoglobinurie.

In der Schwangerschaft kann nach Beobachtungen von Brauer, Meinhold und, wie ich hinzufügen kann, nach einer kürzlich von mir selbst gemachten Beobachtung Hämoglobinurie mit Icterus, Milzschwellung und Störungen des Allgemeinbefindens eintreten, welche nach den bisherigen Erfahrungen gutartig verläuft.

Eine direkte Ursache dieser Hämoglobinurie ist bisher nicht beobachtet worden, sie ist dadurch als unmittelbare Folge der Schwangerschaft charakterisiert, daß sie nach erfolgter Geburt ohne weiteres schwindet, dagegen, wie Brauer beobachtete, bei erneuter Schwangerschaft wieder eintritt. Diese Hämoglobinurie zeigt somit ein ganz ähnliches Verhalten wie die viel häufiger vorkommende

Schwangerschaftsnephritis und dürfte wohl ebenso wie diese auf die Wirksamkeit irgendwelcher durch abnormen Stoffwechsel bedingter Autotoxine zurückzuführen sein.

Ebenso beobachtete ich eine Graviditäts-Hämaturie bei einer Patientin, welche sich bei jeder Schwangerschaft wiederholte, im übrigen ebenso gutartig verlief und nach Eintritt der Geburt wieder schwand.

Literatur.

Afanassjew. Zeitschr. f. klin. Med. Bd. 6. 1883. S. 281.
Albertoni. Pflügers Arch. Bd. 50. 1891. S. 587.
Bier. Münch. med. Wochenschr. 1901. Nr. 15.
Bignami u. Dionisi. Centralbl. f. allg. Pathol. Bd. 5. 1894. S. 422.
Biondi. Zieglers Beitr. Bd. 18. 1895. S. 194.
Boas. Dt. Arch. f. klin. Med. Bd. 32. S. 355.
Böhm u. Külz. Arch. f. exper. Path. u. Pharm. Bd. 19. 1885. S. 403.
Boström. Dt. Arch. f. klin. Med. Bd. 32. 1886. S. 209.
Brandenburg, K. Beobacht. bei einer Vergiftung mit chlorsaurem Kali. Berl. klin. Wochenschr. 1895. Nr. 27.
Brauer. Graviditätshämoglobinurie. Münch. med. Wochenschr. 1902. Nr. 20.
Bristowe u. Copeman. The Lancet. 1889. August.
Büsing. Blutunters. bei Bleiarbeitern. Dissert. Rostock 1904.
Cahn. Arch. f. exper. Path. Bd. 24. 1888. S. 180.
Camus. Les hémoglobinuries. Thèse de Paris. 1903.
Chiaruttini. Contributo alle patogenesi della Emoglobinuria paroscistica. Arch. per le Scienze med. Vol. 24. S. 77.
Chvostek. Über das Wesen der paroxysmalen Hämoglobinurie. Leipzig u. Wien 1894. (Zusammenfassende Monographie mit Literaturübersicht.)
Dapper. Dissert. Bonn 1887.
Dennig. Über die Einwirkung einiger Arzneimittel auf die Met-Hb-Bildung im Blute. Dt. Arch. f. klin. Med. Bd. 65. H. 5/6.
Dittrich. Arch. f. exper. Path. u. Ther. Bd. 29. 1892. S. 247.
Dickinson. Med. chirurg. transact. 1865. S. 175.
Donath u. Landsteiner. Paroxysmale Hämoglobinurie. Zeitschr. f. klin. Med. Bd. 58. 1905. S. 175.
Dreßler. Virch. Arch. Bd. 6. 1854. S. 264.
Ehrlich. 1. Über paroxysm. Hämoglobinurie. Verhandl. d. Ver. f. inn. Med. 1881. 21. März. — 2. Zur Physiol. u. Pathol. der Blutscheiben. Charité-Annalen. Bd. X. 1885.
Erben. Die chemische Zusammensetzung d. Blutes usw. Wien 1905. (Monogr.)
v. Emden u. Kleerekoper. Nederl. Tijdschr. voor Geneesk. 1904. Nr. 9.
Georgiewski. Zieglers Beitr. Bd. 24. 1898. 1.
Geppert. Über das Wesen der CNH-Vergiftung. Zeitschr. f. klin. Med. Bd. 15. 1899.
Götze. Berl. klin. Wochenschr. 1884. Nr. 45.
Goldschild. Ein Fall von paroxysm. Hämoglobinurie. Dissert. Berlin 1895.
Grawitz, E. Berl. klin. Wochenschr. 1894. Nr. 52.
Derselbe. Charité-Annalen. Bd. 19. 1894. S. 154.
Harley. Med. chir. transact. Bd. 48. 1865. Nr. 161.
Hayem. Gaz. hebdom. 1889. Nr. 11.

Heinz. Virch. Arch. Bd. 122. 1890. S. 112. — Exper. Pathol. u. Pharmakol. Jena 1904.
Heubner. Dt. Arch. f. klin. Med. Bd. 23.
Hoppe-Seyler. Zeitschr. f. physiol. Chem. Bd. 5. 1881. H. 1.
Immermann. Dt. Arch. f. klin. Med. Bd. 12.
Jacobi. Handb. d. Kinderkrankheiten von Gerhardt. 1877. Bd. II.
Keil. Über die sog. körnige Entartung der r. Bl. bei Vergiftungen. Diss. Rostock.
Kissel. Morbus maculosus u. Tuberkulose. (Russisch.) Ref. Fol. haemat. 1905. S. 364.
Kobert. Lehrbuch der Intoxikationen. Stuttgart 1893.
Kobler u. Obermayer. Beitr. z. Kenntnis d. paroxysm. Hämoglobinurie. Zeitschr. f. klin. Med. XIII. 1887. S. 163.
Kretz. Zur Theorie der paroxysmalen Hämoglobinurie. Wien. klin. Wochenschr. 1903. Nr. 18.
Krönig (1). Phenacetin-Vergiftung. Berl. klin. Wochenschr. 1895. Nr. 45. — (2) Über Maretin-Vergiftung. Mediz. Klinik. 1905. Nr. 42.
Küßner. Berl. klin. Wochenschr. 1879. Nr. 37.
Landois. Lehrb. d. Physiol. d. Menschen. Wien u. Leipzig 1893.
Langer. Über das Gift unserer Honigbiene. Arch. f. exper. Pharm. Bd. 38.
v. Lesser. Über die Todesursachen nach Verbrennungen. Virch. Arch. Bd. 79. 1880. S. 248.
Lewin, L. Lehrb. d. Toxikologie. Wien 1885.
Lichtenstern. Beitr. z. Lehre v. d. paroxysmalen Hämoglobinurie. Prag. med. Wochenschr. 1898. Nr. 12/13.
Lichtheim. Über periodische Hämoglobinurie. Volkmanns Samm. klin. Vorträge. 1878. Nr. 134.
Mackenzie. The Lancet. 1879. II. S. 725.
Mannaberg u. Donath. Über paroxysm. Hämoglobinurie. Dt. Arch. f. klin. Med. Bd. 65. H. 3/4.
Marchand. Virch. Arch. Bd. 72. 1879. — Arch. f. exper. Pathol. Bd. 23. 1887.
Meinhold. Schwangerschaftshämoglobinurie. Münch. med. Wochenschr. 1903. Nr. 4.
v. Mering. Das chlorsaure Kali. Berlin 1885.
Mesnet. Arch. génér. de méd. 1881. Mai.
Michaelis, L. Dt. med. Wochenschr. 1901. Nr. 4.
Moritz, Osw. . Ergebnisse von Blutuntersuchungen. St. Petersb. med. Wochenschr. 1903. Nr. 50.
Müller, Fr. Über Anilinvergiftung. Dt. med. Wochenschr. 1887.
Murri. 1. Rivist. clinic. di Bologna. 1879. Nr. 2. — 2. Ibidem. 1880. Febr. — 3. Ibidem. 1885. Nr. 4 (ausführlich zit. bei Chvostek). — 4. Dell' emoglobinuria da chinina. Policlinico 1897. Nr. 22.
Pavy. The Lancet. 1866. II. S. 33.
Pol. Studien über die pathol. Morphol. der Erythrocyten. Diss. Heidelberg 1905.
Ponfick. 1. Über Hämoglobinämie u. ihre Folgen. Verhandl. d. Kongr. f. inn. Med. 1883. S. 205. — 2. Über plötzliche Todesfälle nach Verbrennungen. Verhandl. d. Naturf.-Vers. 1877. München. — 3. Virch. Arch. Bd. 88. 1882. S. 445.
Popoff. Zit. bei Tallquist.
Popper. Österr. Zeitschr. f. prakt. Heilk. 1868. S. 657.
Reckzeh. Zeitschr. f. klin. Med. Bd. 54. H. 3/4.
Rosenbach. 1. Berl. klin. Wochenschr. 1880. Nr. 10/11. — 2. Ibidem. 1884. S. 751.
Sanarelli. Di una particolare alterazione dei globuli rossi nucleati prodotta del veneno dello Scorpio europaeus. Bollet. de sez. dei cult. de scienze med. 1888.

Schultze, Max. Arch. f. mikr. Anatom. Bd. I. 1865.
Sonnenburg. Die Ursachen des rasch eintretenden Todes nach ausgedehnten Verbrennungen. Dt. Zeitschr. f. Chir. Bd. 9. S. 149.
Stadelmann. Der Ikterus. Stuttgart 1901.
v. Starck. Über Hb-Injektionen. Münch. med. Wochenschr. 1898. Nr. 3/4.
Stewart, Charles. Zit. bei Wickham Legg. St. Barthol. hosp. reports. X.
Sticker. Arzneiliche Vergiftung vom Mastdarm oder von der Scheide aus. Münch. med. Wochenschr. 1895. S. 644.
Stockvis. Arch. f. exper. Path. Bd. 21. 1886. S. 169.
Strübing. Dt. med. Wochenschr. 1882. Nr. 1.
Schurig. Über die Schicksale des Hb im Organismus. Arch. f. exper. Path. u. Pharm. Bd. 41. 1898. S. 29.
Tallqnist. Experimentelle Blutgiftanämien. Helsingfors 1899.
v. Torday. Pest. med.-chir. Pr. Bd. 41. 1905.
Wertheim. Sitzungsber. d. k. k. Ges. d. Ärzte. Wien. med. Presse. 1868. S. 309.
Wyß. Über Guajakolvergiftung. Dt. med. Wochenschr. 1894. S. 296.

XVIII. Kapitel.

Das Blut bei Konstitutionskrankheiten.

1. Diabetes mellitus.

Zusammensetzung des Blutes. Die Blutmischung kann bei Diabetes mellitus nach verschiedenen Richtungen hin verändert sein, und zwar ist die Konzentration desselben nach den Angaben in der Literatur bei den einzelnen Kranken durchaus verschiedenartig und auch bei ein und demselben Kranken zu verschiedenen Zeiten von wechselndem Verhalten.

Die älteren Untersucher, wie Lecanu, Henry und Soubeiran, Bouchardat, fanden den Wassergehalt des Blutes vermehrt, den Gehalt an Blutkörperchen vermindert; Müller und Simon dagegen den Wassergehalt vermindert und ebenso H. Nasse, welcher das spez. Gewicht des Serum verschieden, in einigen Fällen gesteigert fand.*) Den Hämoglobingehalt fand Subbotin vermindert, Quincke in einem Falle normal, in einem anderen vermehrt, und Leichtenstern zeigte, daß gerade in den vorgeschrittenen Fällen vermehrter Hämoglobingehalt des Blutes bei Diabetes infolge von Wasserverarmung des Blutes eintritt, welche die Hämoglobinmengen vermehrt erscheinen läßt. Auch Reinert fand die Zusammensetzung des Blutes bei Diabetischen verschieden, und v. Jacksch konstatierte in schweren Fällen Vermehrung des Eiweißgehaltes im Blute.

Diese Tatsachen sind unschwer zu erklären, wenn man zwei Momente berücksichtigt:

1. Durch die Versuche von Brasol wurde gezeigt, daß Zucker, in die Blutbahn eingeführt, aus den Geweben in rapider Weise Übertritt von Flüssigkeit in das Blut hervorruft, so daß das Blut zunächst verdünnt wird, daß das Blut aber in kurzer Frist sich dieses Überschusses an Zucker durch ver-

*) Diese ältere Literatur ist zitiert nach Leichtenstern; s. Lit.

mehrte Diurese entledigt, so daß im weiteren Verlaufe eine Eindickung des Blutes und Wasserverarmung des Körpers im allgemeinen erfolgt. Diese Verhältnisse nun sind für die Blutbeschaffenheit bei Diabetes mellitus zu berücksichtigen, da bei der wechselnden Zuckermenge im Blute auch die ausgeschiedenen Urinmengen schwanken und da gerade bei schweren Fällen mit starker Polyurie und hohem Zuckergehalt im Urin am ehesten eine Eindickung des Blutes zu erwarten ist.

2. Ist zu berücksichtigen, daß sich bei Diabetes mellitus in vorgeschrittenen Stadien kachektische Zustände zu entwickeln pflegen, welche einen anämisierenden Einfluß auf die Blutbeschaffenheit ausüben müssen. Diese anämischen Zustände können nun zeitweise durch die Bluteindickung infolge der gesteigerten Diurese verdeckt sein, zu anderen Zeiten dagegen mehr in die Erscheinung treten, so daß sich aus diesen beiden Faktoren der Anämie und der schwankenden Wasserabgabe unschwer die wechselnden Verhältnisse der Blutmischung erklären lassen.

Es ist hiernach verständlich, daß man bei Diabetes keine einheitliche und charakteristische Zusammensetzung des Blutes findet.

Ein eigentümliches Verhalten der Blutmischung infolge Eintretens von Coma diabeticum fand ich bei einer an schwerem Diabetes leidenden Frau, welche zu einer Zeit relativen Wohlbefindens, als der Urin 2,5 % Zucker, mäßigen Gehalt an Diacetessigsäure und Eiweiß, bei einem spez. Gewicht von 1030 zeigte, im Blute folgende Werte aufwies:

Rote Blutkörperchen Millionen	Weiße Blutkörperchen	Trockensubstanz des Blutes in Prozenten	Trockensubstanz des Serum in Prozenten
4,9	spärlich	21,4	9,2

Drei Wochen später wurde die Patientin morgens früh komatös und zeigte um $^1/_2$11 Uhr, also ca. 5 Stunden nach Beginn des Anfalles:

6,4	spärlich	24,75	11,35

Es war hier also ein beträchtlicher Wasserverlust im Blute eingetreten, speziell zeigte sich auch das Serum so stark eingedickt, wie man es sonst nur in seltenen Fällen findet.

Chemie des Blutes.

Im chemischen Verhalten des Blutes interessiert zunächst **der Zuckergehalt,** dessen Vermehrung im Blute bei Diabetes mellitus das Charakteristische dieser Krankheit darstellt.

Das normale Blut enthält stets geringe Mengen von Zucker und wird selbst nach längerer Hungerperiode nach v. Mering nur wenig zuckerärmer. Der normale Gehalt beim Menschen beträgt 0,05—0,15% und steigt im Diabetes mellitus bis auf 0,72% — nach Pavy — in schweren Fällen. Der Zuckergehalt zeigt dabei Schwankungen, welche sich besonders nach dem Gehalt der Nahrung an Kohlehydraten richten.

Auf die Theorien über die glykolytischen Funktionen gewisser Stoffe des Blutes kann hier nicht näher eingegangen werden.

Alkalescenz des Blutes. Die Bestimmungen der Reaktion des Blutes haben gerade bei dieser Krankheit ein besonderes theoretisches und praktisches Interesse. Es wurde zuerst von Stadelmann aus der Beobachtung heraus, daß im Urin schwerer Diabeteskranker reichlich Ammoniak nachzuweisen ist, gefolgert, daß sich beim Diabetes im Gefolge der gesteigerten Eiweißzersetzung abnorm große Mengen von Säuren im Organismus bilden, und durch Minkowski (1) und Külz wurde konstatiert, daß es sich hierbei um β-Oxy-Buttersäure handele, neben welcher noch andere Fettsäuren, besonders Acetessigsäure und Milchsäure in Betracht kommen.

Die abnorme Säureproduktion soll eine Herabsetzung der Alkalescenz des Blutes bei den schweren Formen des Diabetes mellitus bewirken, ganz besonders soll dieselbe nach Stadelmann und Minkowski (2) im Coma diabeticum gesteigert sein, welches durch eine Überladung mit Säure — Säureintoxikation — hervorgerufen werde.

Bestimmungen des Alkalescenz-Grades, welche von zahlreichen Autoren, wie Minkowski, Kraus, Mya und Tassinari, v. Jacksch, Lépine, nach den älteren Methoden ausgeführt sind, ergaben für das diabetische Blut zu Zeiten wenig gestörten Allgemeinbefindens keine nennenswerten Verminderungen der Alkalescenz, und v. Jacksch konnte bei manchen Diabetischen Spuren von flüchtigen Fettsäuren im Blute ohne Abnahme der Alkalescenz nachweisen. Bei Anwesenheit größerer Mengen jedoch zeigte sich die Alkalescenz geringer, und die niedrigsten Grade fanden sich im Coma diabeticum.

Nachdem durch Zuntz und Löwy gezeigt war, daß bei den älteren Methoden der Alkalescenz-Bestimmung nur ein Teil des im Blute vorhandenen Alkali der Titration zugänglich ist, wurden nach der Methode dieser Autoren (s. S. 61) von A. und J. Löwy, von Magnus-Levy, J. Strauß Untersuchungen bei Diabetikern ausgeführt, welche zum Teil sehr hohe Alkalescenz-Werte ergaben. Nimmt man eine normale Alkalescenz des Blutes = 300—350 mg NaOH an, so übertreffen die Werte, welche z. B. J. Strauß bis 545 mg fand, ganz beträchtlich das Normale; es ergab sich aber auch bei diesen Untersuchungen, wie bei denen von Magnus-Levy,

daß mit der Entwicklung des Coma diabeticum die Alkalescenz abnahm.

Später ist von Brandenburg (s. S. 63) gezeigt worden, daß zu jeder Bestimmung der Alkalescenz des Blutes gleichzeitig eine Bestimmung des Eiweißgehaltes hinzukommen muß, da im Blute nur ein verhältnismäßig kleiner Teil des Gesamt-Alkali als diffusibles Alkali vorhanden ist, während der größere Teil fest an das Eiweiß gebunden ist und daher in direktem Verhältnis zu der Quantität des vorhandenen Eiweißes steht. Es ist also möglich, daß abnorm hohe Alkaliwerte im Blute lediglich auf einer abnorm hohen Konzentration des Blutes beruhen.

Brandenburg wies nach, daß die Menge des diffusiblen Alkali (die Alkalispannung) in den verschiedensten Krankheiten einen sehr konstanten Wert von etwa 60 NaOH innehält, während die Gesamtalkalescenz entsprechend dem höheren oder geringeren Eiweißgehalte steigt oder sinkt, und daß die diffusiblen Alkaliverbindungen einen wesentlichen Anteil an den bekanntlich sehr konstanten Werten der molekulären Konzentration des Gesamtblutes haben. Nur bei Coma uraemicum fand Brandenburg eine beträchtliche Herabsetzung der Alkalispannung im Blute.

Es ergibt sich hieraus, daß auch für die Frage der Säureintoxikation bei Diabetikern in Zukunft erstens der Eiweißgehalt des Blutes berücksichtigt werden muß, und daß man zweitens zwischen der diffusiblen Komponente des Gesamtalkali und der an das Eiweiß gebundenen unterscheiden muß. Vielleicht ergibt sich hieraus auch eine Erklärung für das Versagen der therapeutischen Versuche, das Coma diabeticum durch Alkalizufuhr zum Blute zu beseitigen.

In neuester Zeit haben Benedict und Török das Blut mit der Nernstschen Methode der Konzentrationselemente untersucht, konnten aber bei Coma diabeticum weder eine Abnahme der aktiven noch der Reservehydroxylionen nachweisen, Ergebnisse, welche nicht für eine Steigerung der Acidose sprechen.

Chemismus der Erythrocyten. Nach Erben, welcher neuerdings sorgfältige Analysen aller chemischen Bestandteile des Blutes ausgeführt hat, findet sich in den roten Blutzellen bei Diabetes (allerdings nur 1 untersuchter Fall schwerer Form ohne Acidose) eine beträchtliche Vermehrung der Extraktivstoffe, ferner von Kali, Natron und Kalk, dagegen eine Verminderung von Lecithin und Cholesterin.

Farbenreaktionen des diabetischen Blutes. Im Jahre 1894 beschrieb Bremer eine eigenartige Reaktion des diabetischen Blutes gegenüber den gewöhnlichen sauren und basischen Blutfarbstoffen. Bei

der **Bremerschen Probe** werden eine 0,5prozentige wässerige Eosinlösung und eine gesättigte wässerige Methylenblaulösung in zwei Schälchen derartig gemischt, daß in dem einen ein geringes Überwiegen des Eosin, in dem anderen des Methylenblau durch Eintauchen von Filtrierpapier zu konstatieren ist. Die in gewöhnlicher Weise hergestellten Deckglaspräparate des diabetischen Blutes, welche durch Erhitzen auf 125° C. fixiert waren, zeigen in diesen Farblösungen gar keine oder eine schwach gelbliche Färbung der Erythrocyten, während sich gesunde rote Zellen braunrot färben. Die Erythrocyten zeigen also bei Diabetikern nicht die gewöhnliche Oxyphilie, doch ist die Angabe von Bremer bemerkenswert, daß sie zu Aurantia und Säurefuchsin die gewöhnliche Affinität zeigen.

Die Färbetechnik ist von Bremer selbst in verschiedener Weise späterhin variiert worden, und am bemerkenswertesten ist die leicht auszuführende makroskopische Probe, welche darin besteht, daß diabetisches Blut in dicker Schicht auf einen Objektträger ausgestrichen, getrocknet und bei 125° C. fixiert wird, worauf mit einer 2% Methylenblaulösung gefärbt wird. Während sich normales Blut hiermit makroskopisch deutlich blau färbt, nimmt diabetisches Blut nur einen schwach gelblich-grünen Farbenton an.

Es besteht also, was von manchen Autoren auf diesem Gebiete nicht genügend beachtet wird, nicht nur eine herabgesetzte Oxyphilie der Erythrocyten, sondern auch eine eigentümliche Einwirkung auf das basische Methylenblau.

Diese letztere Eigenschaft zeigt sich in der **Williamsonschen Probe,** welche kurze Zeit nach der Bremerschen Mitteilung bekannt gegeben wurde. Nach Williamson gießt man in ein sorgfältig gereinigtes enges Reagensglas 40 cmm destilliertes Wasser, entnimmt mit der Pipette des Gowersschen Hämoglobinometers (S. 40) 20 cmm des diabetischen Blutes und fügt diese dem Wasser zu, hierzu werden 1 ccm wässeriger Methylenblaulösung (1:6000) und 40 ccm Kalilauge (6%) zugesetzt und das Glas wird dann in ein kochendes Wasserbad für 3—4 Minuten gestellt. Zweckmäßig beschickt man gleichzeitig ein zweites Reagensglas mit gesundem Blute und man findet dann, daß sich die Farblösung durch das diabetische Blut entfärbt und gelblich wird, während das gesunde Blut keine Änderung der Farbe bedingt.

Während diese letztere Probe mit Sicherheit auf eine Reduktion des Methylenblau durch den Blutzucker oder andere reduzierende Substanzen im Blute zurückzuführen ist, hat man dem eigentlichen Wesen und dem diagnostischen Werte der Bremerschen Probe sehr verschiedene Deutungen gegeben.

Zunächst ist zu erwähnen, daß diese Reaktion keineswegs aus-

schließlich bei Diabetes vorkommt, sondern nach Lépine und Lyonnet, Eichner und Fölkel, Hartwig u. a. auch bei Leukämie, Pseudoleukämie, Morbus Basedowii, Polyneuritis, Marasmus und einigen anderen Affektionen beobachtet worden ist, welche nicht mit Glykosurie einhergingen, so daß es zunächst ausgeschlossen erscheint, daß die Reaktion eine spezifische Folge der Glykämie ist.

Trotzdem geht Le Goff, welcher dieser Reaktion ein ziemlich umfangreiches Buch gewidmet hat, so weit, das Methylenblau nicht nur zur Dosierung des Blutzuckers, sondern sogar zur Therapie des Diabetes zu empfehlen, da er bei einigen Diabetikern nach dem innerlichen Gebrauche von Methylenblau eine progressive Abnahme des Zuckergehaltes im Urin fand!

Im übrigen nehmen Le Goff und Pierre Marie eine degenerative Veränderung des Cytoplasma der Erythrocyten infolge der diabetischen Grundkrankheit an, eine Ansicht, welche angesichts der Tatsache, daß Diabetiker keineswegs Neigung zu Anämie zeigen, die doch bei so allgemeiner Veränderung der Zellen auftreten müßte, nicht haltbar ist.

Von mehreren Autoren wird berichtet, daß keineswegs alle Diabetiker die Bremersche Reaktion zeigen, und daß andererseits die Reaktion bestehen bleiben kann, wenn auch der Zucker aus dem Urin geschwunden ist.

Von verschiedenen Seiten ist die Reaktion in Beziehung zu der Alkalescenz des Blutes gebracht worden, und zwar führen Lépine und Lyonnet, sowie Eichner und Fölkel die Entstehung der Reaktion auf eine Herabsetzung der Alkalescenz zurück, während Loewy bei deutlichem Bestehen der Bremerschen Reaktion verhältnismäßig hohe Alkalescenzwerte fand. Trotzdem ist zu berücksichtigen, daß Loewy tatsächlich durch Zusatz von Säuren zu normalem Blute die Reaktion erzielte, und daß Hartwig wiederum durch Zusatz von Alkalien zu diabetischem Blute die Reaktion schwinden sah, was in den Versuchen von Loewy allerdings nicht eintrat.

Bei diesen Widersprüchen macht Schneider darauf aufmerksam, daß im Blute sehr wohl abnorme Säuremengen vorhanden sein können, welche in den gewöhnlichen Alkalescenz-Bestimmungen nicht ihren Ausdruck finden; er nimmt vielmehr nach Untersuchungen, welche er mit fixierten Blutproben an verschiedenen Harnen angestellt hat, an, daß die Bremersche Reaktion ganz parallel den abnormen Säuremengen im Blute auftrete.

Nach dem, was oben über die Schwierigkeiten der Alkalimetrie im Blute gesagt wurde, ist über diese Beziehungen der Reaktion zur Alkalescenz des Blutes noch weitere Klärung zu erwarten.

R. Müller führt die Erscheinung auf die reduzierende Wirkung des Zuckers und anderer reduzierender Substanzen im Blute zurück, doch ist damit noch nicht das eigentümliche Verhalten der Erythrocyten gegenüber dem Eosin erklärt.

Fett im Blute. Bei manchen Diabetischen findet sich Fett in feinster Verteilung im Blute — Lipämie — ein Zustand, welcher indes nichts für den Diabetes Charakteristisches bildet, sich vielmehr auch unter anderen Verhältnissen, bei Dyspnoë, Alkoholismus, Fettsucht usw. nachweisen läßt.

Der Fettgehalt im diabetischen Blute schwankt in weiten Grenzen, denn Naunyn fand 5,5‰, Lecanu 117‰ und B. Fischer sogar 183,9‰, doch bezieht sich diese letztere Zahl auf das Leichenblut eines an Coma diabeticum Verstorbenen.

Neuere Untersuchungen über Lipämie bei Diabetes liegen vor von Zaudy, B. Fischer, Rumpff und Fraser. Es geht aus diesen Arbeiten hervor, daß die Lipämie hier beim Diabetes, wie auch bei anderen Krankheiten durch eine dauernde Steigerung der Fettaufnahme, ferner durch eine verringerte Verbrennung des aufgenommenen Fettes oder durch einen gesteigerten Fettzerfall im Körper entstehen kann, wozu als vierte Möglichkeit eine mit dem allgemein gesteigerten Protoplasmazerfall im schweren Diabetes einhergehende fettige Degeneration verschiedener Organzellen als Quelle des vermehrten Blutfettes anzusehen ist.

Glykogen im Blute bei Diabetes wurde von Gabritschewski in vermehrter Menge mittels der Jodgummi-Reaktion intra- und extracellulär nachgewiesen; dagegen fand Livierato bei Diabetes nur wenig Glykogen extracellulär, und es bleiben für diese Angaben die Schwierigkeiten zu berücksichtigen, welche auf S. 167 in betreff der Deutung dieser jodophilen Substanzen besprochen wurden.

Aceton wurde von Magnus-Levy in Mengen von 1—1,3‰ im Blute nachgewiesen, Acetessigsäure findet sich dagegen nach v. Jacksch nicht, dagegen β-Oxybuttersäure nach Minkowski zu 2,2‰, nach Hougounencq zu 4,27‰ im Blute.

Literatur.

Benedict u. Török. Diabetes u. Acidose. Refer. Fol. haemat. 1905. S. 454.
Brandenburg. Über Alkalescenz und Alkalispannung des Blutes in Krankheiten. Vortr. im Verein f. inn. Med. 1901. 25. Nov.
v. Brasol. Arch. f. Anat. u. Physiol. Abt. f. Phys. 1884.
Bremer. Über eine Färbemethode, mit der man Diabetes und Glykämie aus dem Blute diagnostizieren kann. Centralbl. f. d. med. Wissensch. 1894. Nr. 49. — Centralbl. f. inn. Med. 1897. Nr. 22.
Eichner u. Fölkel. Wien. klin. Wochenschr. 1897. Nr. 46.

Erben. Zusammensetzung d. Blutes bei Tuberc. pulm., Diabetes usw. Wien 1905. (Monogr.)
Fischer, B. Über Lipämie u. Cholesterämie usw. Virch. Arch. Bd. 172. H. 1/2.
Fraser. Lipaemia in diabetes mellitus. Scott. med. and surg. Journ. Sept. 1903.
Gabritschewski. Mikrosk. Unters. über Glykogenreakt. im Blute. Arch. f. exper. Path. u. Pharm. Bd. 28. 1891. S. 272.
Le Goff. Sur certaines réactions chromatiques du sang. Paris 1897.
Hartwig. Über die Farbenreaktionen des Blutes bei Diab. mell. Dt. Arch. f. klin. Med. Bd. 62. 1899. S. 287.
v. Jaksch (1). Über diabetische Lipacidurie u. Lipacidämie. Zeitschr. f. klin. Med. Bd. 11. 1886. S. 307. — (2) Über die Alkaleseenz d. Blutes bei Krankheiten. Zeitschr. f. klin. Med. Bd. 13. 1888. S. 350.
Kraus. Arch. f. Heilk. Bd. X. 1889. S. 106.
Külz. Zeitschr. f. Biol. Bd. 20. 1884. S. 165.
Leichtenstern. Unters. über den Hb-Gehalt d. Blutes usw. Leipzig 1878.
Lépine u. Lyonnet. Lyon méd. 1886. Nr. 23.
Liviérato. Dt. Arch. f. klin. Med. Bd. 53. S. 303.
Löwy, A. Centralbl. f. d. med. Wissensch. 1894. Nr. 45.
Löwy, J. Arbeiten über das Verhalten des diabet. Blutes zu den Anilinfarbstoffen. Fortschr. d. Med. Bd. 16. 1898. S. 171.
Magnus-Levy. Die Oxybuttersäure und ihre Beziehungen zum Coma diabeticum. Arch. f. exper. Path. u. Pharm. 1899.
Marie, P. et Le Goff. Bull. de la soc. méd. des hôp. de Paris. Nr. 16. 1897.
Minkowski. 1. Arch. f. exper. Path. u. Pharm. Bd. 18. 1874. S. 35. — 2. Über den CO_2-Gehalt des Blutes beim Diab. mell. und im Coma diabeticum. Mitteil. a. d. med. Klinik in Königsberg. 1888. S. 174. — 3. Berl. klin. Woehenschr. 1892. Nr. 5.
Müller, R. Über d. Methylenblaufärbung d. Diabetikerblutes. Münch. med. Woehensehr. 1899. Nr. 25.
Naunyn. Der Diabetes mellitus. Wien 1898.
v. Noorden, C. Die Zuckerkrankheit u. ihre Behandlung. Berlin 1898.
Pavy. Verhandl. d. X. intern. Kongr. II. Abt. S. 80. 1891.
Reinert. Die Zählung der Blutkörperchen. Leipzig 1891.
Rumpff. Über den Fettgehalt des Blutes. Virch. Arch. Bd. 174. S. 163.
Sehneider. Zur Bedeutung der Bremersehen Probe bei Diabetes. Münch. med. Wochensehr. 1899. Nr. 25.
Spitzer. Die zuckerzerstörende Kraft des Blutes und der Gewebe. Berl. klin. Wochenschr. 1894. Nr. 42. — Pflüg. Arch. Bd. 60. S. 303.
Stadelmann. Arch. f. exper. Path. u. Pharm. Bd. 17. 1883. S. 419.
Strauß, J. Dt. Arch. f. klin. Med. Bd. 65. 1900. S. 588.
Williamson. Brit. med. Journ. 1896. 19. Sept.
Zandy. Beitr. z. Lehre v. d. Lipämie u. vom Coma diabeticum. Dt. Arch. f. klin. Med. Bd. 70. 1901. S. 301.

2. Gicht.

Über Änderungen der Konzentration oder der zelligen Elemente des Blutes bei Gicht ist wenig bekannt, ein Umstand, der darauf schließen läßt, daß wesentliche Änderungen der Blutmischung durch den gichtischen Prozeß nicht bedingt werden.

Bei zwei Kranken eigener Beobachtung, welche mit chronischer echter Gicht behaftet waren, zeigten die Zahl der roten Blutkörperchen, der weißen Blutkörperchen, der Wassergehalt im Blute und im Serum völlig normale Werte. Neußer fand bei Behandlung von Trockenpräparaten des Blutes mit Ehrlichscher Triacidmischung an den Leukocyten zumeist in der unmittelbaren Umgebung des Kernes Körnchen und Klumpenbildungen, welche sich mit der basischen Komponente des Farbstoffes (Methylgrün) intensiv schwarz färbten und ganz besonders häufig in den kleinen und großen mononukleären, aber auch in den neutrophilen und eosinophilen Zellen zu sehen waren. Eine sichere Deutung dieser Gebilde vermag Neußer nicht zu geben; er führt sie auf Veränderungen des Nukleoalbumins der Leukocytenkerne zurück. Den weiteren Folgerungen jedoch, welche sich auf die Beziehungen dieser Körnchen zur uratischen Diathese und den Gegensatz derselben zur tuberkulösen Diathese beziehen (cf. das Original) vermag ich nicht beizustimmen.

Chemie des Blutes. Bei der Bedeutung, welche man seit langem der Harnsäure in der Ätiologie und Pathologie der Gicht beimißt, ist naturgemäß die Frage nach dem Vorkommen derselben im Blute Gichtischer von hoher Wichtigkeit. In zuverlässiger Weise wurde der Nachweis von Harnsäure im Blute von Gichtkranken von Garrod in großen Mengen von Blutserum, welches durch Aderlaß gewonnen war, mittels der Murexidprobe geliefert, und zwar fand Garrod bei fünf derartigen Analysen 0,025—0,175 g Harnsäure auf 1000 g Serum. Später stellte er seine Versuche zum Nachweise der Harnsäure derart an, daß er ca. 10 ccm Serum mit Essigsäure ansäuerte und einen Zwirnfaden während 18—48 Stunden in die Flüssigkeit tauchte, welcher sich bei Anwesenheit von $\bar{U}$ in der angegebenen Zeit mit $\bar{U}$-Kristallen bedeckte.

In der Folgezeit wurde nach der exakten Methode von Salkowski-Ludwig durch die Untersuchungen von G. Salomon und v. Jacksch nachgewiesen, daß die Anwesenheit von Harnsäure im Blute keineswegs ein Charakteristikum für die Gicht bildet, wie dies Garrod angenommen hatte, daß vielmehr auch bei anderweitigen Erkrankungen wie Pneumonie (Salomon, v. Jacksch), bei dyspnoischen Zuständen infolge von Emphysem und Herzfehlern, sowie häufig bei Nephritis und schweren Anämien (v. Jacksch) sich geringe Mengen von Harnsäure nachweisen lassen. Magnus-Levy konnte in zahlreichen Untersuchungen keine konstante Vermehrung der $\bar{U}$ im Blute während des gichtischen Anfalles nachweisen.

Neuerdings fand Klemperer bei Gichtischen in 1000 ccm Blut 0,067—0,0915 g $\bar{U}$; bei Gesunden dagegen fanden alle genannten Autoren keine $\bar{U}$ oder nur Spuren derselben; doch hat später Wein-

traud in einem interessanten Versuche gezeigt, daß auch beim Gesunden nach Genuß von nukleïnhaltiger Kost (Kalbsthymus), welche die $\bar{U}$-Ausscheidung im Urin vermehrt, $\bar{U}$ im Blute auftreten kann, deren Menge in dem erwähnten Falle 7 mg auf 140 g Blut betrug. Nach all diesen Erfahrungen stimmen v. Jacksch, v. Noorden, Klemperer und Weintraud darin überein, daß die Vermehrung der Harnsäure im Blute nicht als Charakteristikum, auch nicht einmal als wichtiger Faktor beim Auftreten der gichtischen Erkrankung anzusehen ist.

Alkalescenz. Es liegen hierüber spärliche Untersuchungen vor, von welchen sowohl die älteren von Pfeiffer, Jeffries und Drouin, sowie die aus neuester Zeit stammenden von Löwy eine Steigerung der Alkalescenz, diejenigen von Klemperer unter Bestimmung des CO_2-Gehalts des Blutes gewonnenen eine leichte Herabsetzung im akuten Gichtanfall ergaben. Magnus-Levy fand keinen Zusammenhang zwischen Alkalescenzabnahme und Gichtanfall.

Sowohl v. Noorden wie Klemperer weisen die früher herrschende Annahme von dem Einfluß vermehrter Säurebildung im Blute beim Zustandekommen des Gichtanfalles zurück.

Literatur.

Drouin. Zit. bei v. Noorden (l. c.).
Garrod. 1. Medical. chirurgic. transactions. London 1848 u. 1854. — 2. Natur u. Behandlung der Gicht. 1861.
Klemperer. Zur Path. u. Ther. der Gicht. Dt. med. Wochenschr. 1895. Nr. 40.
v. Jacksch. Über d. klin. Bedeutung von $\bar{U}$ und Xanthinbasen im Blute. Zeitschr. f. Heilk. Bd. 11. 1890. S. 415.
Jeffries. Zit. bei v. Noorden (l. c.).
Löwy. Centralbl. f. d. med. Wiss. 1894. S. 785.
Magnus-Levy. Über Gicht. Zeitschr. f. klin. Med. Bd. 36. 1898. S. 366.
Neußer. Über einen besonderen Blutbefund bei uratischer Diathese. Wiener klin. Wochenschr. 1894. Nr. 39.
v. Noorden. Lehrb. d. Pathol. des Stoffwechsels. S. 440.
Pfeiffer. Die Gicht. Wiesbaden 1871.
Salomon, G. Zeitschr. f. physiol. Chemie. Bd. 2. 1878. S. 65. — Charité-Annalen. Bd. 5. 1878. S. 139.
Weintraud. Dt. med. Wochenschr. 1895. Vereinsbeil. S. 185.

---

3. Fettsucht.

Mit Recht wird bei der klinischen Beurteilung eines Falles von Fettsucht ein großes Gewicht auf das Verhalten des Blutes gelegt; da Blutarmut und Muskelschwäche die Prognose der Krankheit sehr ungünstig gestalten.

Bei der direkten Untersuchung des Blutes dieser Kranken begegnen wir aber vielen Schwierigkeiten in der Deutung des Blutbefundes, so daß man hieraus nur mit Vorsicht Schlüsse ziehen darf.

Viel wichtiger als die Zusammensetzung des einzelnen Blutstropfens ist die bereits auf S. 257 erwähnte Tatsache, daß fettreiche Tiere eine deutliche **Verringerung der Gesamtblutmenge** eine „Oligaemia vera" zeigen, wie Ranke an fettreichen Kaninchen (s. oben) und ferner Heißler bei gemästeten Schweinen fand, welche nur 2,25% des Reingewichtes als Gesamtblutmenge gegenüber 7,8% bei mäßig fettreichen Tieren aufwiesen.

Leider besitzen wir keine Möglichkeit, diese Verhältnisse am Lebenden zu ermitteln, sie müssen aber trotzdem bei der Beurteilung des ganzen Status eines Fettsüchtigen wohl berücksichtigt werden.

Von den spärlichen Untersuchungen, welche bisher **am Blute Fettsüchtiger** angestellt sind, müssen die meisten wegen der dabei angewandten Untersuchungsmethoden mit Vorbehalt aufgenommen werden. Die Zahlen der roten Blutkörperchen wurden bei Fettsüchtigen von Bouchard auf durchschnittlich 5 Millionen bestimmt. Mittels spektrophotometrischer Untersuchung fand Leichtenstern bei vier fettleibigen Personen, von welchen keine in ihrem äußeren Erscheinen Zeichen von Anämie dabot, eine ziemlich beträchtliche Herabsetzung des Hb-Gehalts; und Leichtenstern spricht sich dahin aus, daß, wenn es auch Fettsüchtige mit erhöhtem Hb-Gehalt gibt, doch bei pathologischer Fettsucht eine Herabsetzung desselben häufig zu beobachten ist.

Demgegenüber sind die bei 100 Fettleibigen von Kisch mittels des Fleischlschen Hämometers gefundenen Werte mit Vorbehalt aufzunehmen, da die Exaktheit dieser Methodik, wie mehrfach erwähnt, mit Recht von vielen Seiten angezweifelt wird. Kisch fand bei 79 von 100 Fettleibigen den Hb-Gehalt beträchtlich vermehrt, bis 120% des Normalen, bei 21 anderen dagegen vermindert, und unterscheidet hiernach eine plethorische und eine anämische Form der Fettsucht, von welchen bei Männern die plethorische sich zur anämischen der Häufigkeit nach verhält wie 7:1, bei Frauen wie 2:1. Eine mäßige Erhöhung der Konzentration fand Oertel mit ähnlichen photometrischen Methoden bei Fettleibigen, allerdings nur um 5—8% über der Norm.

Bei dieser Spärlichkeit der Literaturangaben dürften die folgenden Beobachtungen von Interesse sein, welche bei zwei fettsüchtigen Frauen der Gerhardtschen Klinik vor und während des Verlaufes einer Entfettungskur von mir gemacht wurden. Die Kuren wurden bei reichlicher Eiweißnahrung unter Beschränkung der Fette und Kohlehydrate geführt.

Blutuntersuchungen aus der Vene.

1. Frau Kl., 40 Jahre alt, an rheumatischen Beschwerden leidend, ohne besondere Organerkrankung.

Datum	Körpergewicht Kilo	Trockensubstanz des Blutes	Trockensubstanz des Serum
6. November 1893 . . .	79,65	21,49 %	9,77 %
10. November	78,10	20,34 „	10,59 „
22. November	77,02	19,69 „	9,90 „
28. November	75,89	20,04 „	8,84 „
4. Dezember	75,70	20,35 „	?
7. Dezember	74,80	19,29 „	9,20 „

2. Frau St., 45 Jahre alt. Entfettungskur hatte am Tage vorher begonnen.

Datum	Körpergewicht Kilo	Trockensubstanz des Blutes	Trockensubstanz des Serum
6. November 1893 . . .	80,05	21,10 %	9,50 %
10. November	78,96	22,85 „	9,76 „
22. November	78,80	21,82 „	9,35 „
28. November	77,00	22,00 „	9,58 „
4. Dezember	75,50	20,82 „	9,97 „
16. Dezember	74,50	20,29 „	8,64 „

Beide Frauen zeigten fast normale Werte für den Wassergehalt des ganzen Blutes und des Serum. Infolge der Entfettungskur ließ sich bei beiden Kranken zu Zeiten stärkeren Absinkens des Körpergewichts, bei der ersten im Anfang, bei der zweiten gegen Ende der Beobachtung, eine Vermehrung des Wassergehalts im Blute nachweisen, an welchem das Serum nicht unbeträchtlich beteiligt war. Eine anfängliche Steigerung der Blutkonzentration bei Fall zwei dürfte wohl auf die Beschränkung der Flüssigkeitszufuhr zurückzuführen sein.

Ganz im allgemeinen ist bei Blutuntersuchungen Fettleibiger zu berücksichtigen, daß derartige Kranke zumeist starke Neigung zu Schweißen zeigen, daß also ein Auftreten von Erhöhung der Blutkonzentration, wenn sie nicht dauernd beobachtet wird, immer mit einiger Vorsicht gedeutet werden muß.

Fett im Blute ist auch bei Fettsüchtigen, wie bei Diabetikern, Alkoholisten u. a. öfters beobachtet worden.

Die Ursache des vermehrten Auftretens von Fett im Blute kann, wie wir schon beim Diabetes sahen, eine sehr verschiedenartige sein, doch scheint nach den neuesten Untersuchungen von B. Fischer,

Rumpff, sowie Neißer und Derlin die vermehrte Zufuhr von Nahrungsfett in erster Linie schuld an der Lipämie zu sein, zumal Neißer und Derlin durch Bestimmung des Blutfettes mittels der Jodzahl die Abstammung des Blutfettes aus dem Chylus, d. h. Nahrungsfette, direkt nachweisen konnten.

In zweiter Linie ist die Lipämie auf eine Störung in der physiologischen Lipolyse zurückzuführen, wie besonders B. Fischer betont, welcher in einem Falle vollständiges Fehlen von Lipase konstatierte. Daß die Lipase zum Teil als eine Funktion der Leukocyten aufzufassen ist, wurde bereits auf S. 166 erwähnt. Daß die Fettverbrennung durch überreiche Zufuhr anderweitiger, leicht oxydierbarer Stoffe quantitativ herabgesetzt sein kann, was besonders bei reichlichem Alkoholgenuß bei fettreicher Nahrung zutreffen dürfte, ist leicht erklärlich. Das Auftreten von Lipämie bei Alkoholikern ist demnach nicht schwer zu verstehen.

Über den Nachweis von Fett im Blute ist auf S. 65 das Nötige gesagt. Die klinische Bedeutung der Lipämie ist nicht sehr groß.

Literatur.

Bouchard. Malad. par ralentissement de la nutrition. 1890.
Fischer, B. Lipämie und Cholesterämie usw. Virch. Arch. Bd. 172. H. 1/2.
Gumprecht. Über Lipämie. Dt. med. Wochenschr. 1894. Nr. 39.
Heißler. Arb. aus dem path. Inst. in München. Stuttgart 1886. S. 322.
Kisch. Über den Hb-Gehalt des Blutes bei Lipomatosis universalis. Zeitschr. f. klin. Med. Bd. 12. H. 4.
Leichtenstern. Unters. über d. Hb-Gehalt usw. Leipzig 1878. S. 44.
Neißer u. Derlin. Über Lipämie. Zeitschr. f. klin. Med. Bd. 51. 1904. S. 428.
Oertel. Allgem. Therapie der Kreislaufstörungen. Leipzig 1891. S. 36.
Rumpff. Virch. Arch. Bd. 174. S. 163.

4. Die hämorrhagischen Diathesen.

Purpura, Morbus maculos. Werlhofi, Skorbut, Barlowsche Krankheit, Hämophilie.

Die Krankheiten dieses Abschnittes, bei denen die Neigung zu Blutungen als Hauptsymptom obenan steht, haben bisher in bezug auf die Zusammensetzung des Blutes selbst sehr unbefriedigende Untersuchungsergebnisse gezeitigt.

Bei den unkomplizierten Fällen von **Purpura haemorrhagica** haben die meisten Autoren, wie Immermann, Laache, nur ganz geringfügige Verminderungen der Erythrocytenzahl, Ajello neuerdings etwas stärkere Herabsetzung auf 2,5—3 Millionen bei spezifischem Gewicht des Blutes von 1043 gefunden. Dabei zeigen die roten Blutkörperchen meist eine besonders schnelle Regeneration und morphologisch keine besonderen

Abweichungen, nur Spietschka beobachtete bei protrahierten Hämorrhagien kernhaltige rote Blutkörperchen mit polychromatophilem Protoplasma.

Interessant ist die Beobachtung von Ajello, welcher in einem Falle im Spektrum des Blutes Methämoglobin nachwies. Ajello nimmt an, daß Purpura haemorrhagica durch Autointoxikation vom Intestinaltractus infolge resorbierter Produkte der Eiweißfäulnis entstehen kann, auch Schwab nimmt eine Einwirkung von Toxinen bei dem Auftreten von Purpura an. Bei anderen Formen, welche im Anschlusse an Infektionskrankheiten entstanden, sowie bei skorbutischen Erkrankungen ist das Blut auf Bakterien zum Teil mit positivem Erfolge untersucht worden, und zwar fanden Kolb, Tizzoni, Babes, Letzerich Bazillen, Hanot und Luzet, Widal und Thérèse Streptokokken, Lebreton Staphylokokken, negative Befunde dagegen hatten Marfan, Legendre, Denys u. a.

Auch bei sog. Henochscher Purpura, einer im Kindesalter mit Fieber, Gelenkschwellungen und blutigen Diarrhöen verlaufenden Form der Purpura, konnte Rommel keine Bakterien im Blute nachweisen.

Rosenblath macht auf Grund eines Befundes von Bact. Coli-ähnlichen Stäbchen im Blute eines Purpura-Kranken darauf aufmerksam, daß bei derartigen Kranken durch die hämorrhagische Diathese der Schleimhäute z. B. des Darmkanals Eintrittspforten infolge der Schädigung des Epithelbesatzes eintreten können, welche zu einer sekundären Infektion mit Bakterien, z. B. des Darminhaltes führen können.

Die sehr verschiedenartigen Befunde nicht nur von Bakterien, sondern auch an den Zellen des Blutes selbst bei Purpura und Morbus maculosus erklären sich ohne weiteres, wenn man berücksichtigt, daß diese hämorrhagischen Diathesen auf der Basis der allerverschiedensten Grundleiden entstehen können. Es sind hier zu unterscheiden die im Verlaufe von Sepsis, ulceröser Endokarditis, schwerem Scharlach, Masern, typhösen Erkrankungen u. a. Infektionen auftretenden Hämorrhagien der Haut und Schleimhäute, ferner die mit rheumatischen Erscheinungen einhergehenden Formen der sog. Purpura rheumatica, ferner die symptomatischen Hämorrhagien bei Leukämie, Pseudoleukämie, perniciöser Anämie, Icterus gravis und die nicht seltenen Blutungen im Gefolge allgemeiner Kachexie z. B. im Greisenalter, nach langem Krankenlager und bei allgemeinen Ernährungsstörungen.

Es liegt auf der Hand, daß diese ätiologisch grundverschiedenen hämorrhagischen Diathesen in jedem einzelnen Falle völlig verschiedene Veränderungen der Blutmischung ergeben müssen, und die einzige ziemlich konstante Veränderung, welche allen diesen Formen gemeinsam sein dürfte, ist die Vermehrung der Leukocyten, welche von den meisten

Beobachtern, wie Immermann, Laache, Mosse, Denys gefunden wurde, und letzterer macht besonders auf das Vorkommen von Zerfallsprodukten der Leukocyten im Blute aufmerksam.

Die Blutplättchen zeigen nach Denys eine auffällige Verringerung auf der Höhe der Erkrankung.

Eine besonders nahe Beziehung des Morbus maculosus zur Tuberkulose nehmen Semlinski und Kissel an, welche der Ansicht sind, daß der tuberkulöse Organismus irgendwie für diese hämorrhagische Diathese disponiert sei, so daß man bei ihrem Auftreten stets Verdacht auf Tuberkulose haben müsse. Ich kann mich dieser Ansicht nicht anschließen, da einerseits diese Diathese bei den Tuberkulösen recht selten ist und andererseits bei ganz unzweifelhaft Nichttuberkulösen, z. B. im Gefolge von Allgemeinerkrankungen oft genug zu beobachten ist.

Auch beim **Skorbut** haben die Untersuchungen keine irgendwie charakteristischen Veränderungen des Blutes ergeben, sondern lediglich Erscheinungen einfacher Anämie, entsprechend der Schwere der Erkrankung, und auch hier zeigt das Blut in solchen Fällen, welche günstig verlaufen, eine schnelle Regeneration der zelligen Elemente, so daß Bouchut beispielsweise vier Wochen nach dem Beginne schwerer nasaler Blutung 557875 rote Blutkörperchen und drei Monate später 3,627 Millionen derselben nachweisen konnte. Uskow fand leichtere Herabsetzungen der Zahl auf 3,5—4,7 Millionen und Hayem ähnliche Zahlen. Wjeruschki fand starke Schwankungen an Zahl und Größe der roten Blutkörperchen je nach der Intensität der Erkrankung.

Der Hb-Gehalt scheint nach den vorliegenden Mitteilungen stärker verringert zu sein, als die Zahl der roten Blutkörperchen, denn Hales White*) fand denselben auf 20% herabgesetzt bei Verminderung der Zahl der roten Blutkörperchen auf 40,5% des Normalen; auch den Eisengehalt fand Chalvet*) stärker herabgesetzt, und neuerdings berichtet Albertoni, daß das Fe stärker vermindert sei, als die Zahl der roten Blutkörperchen, während allerdings Opitz u. a. normalen Fe-Gehalt gefunden haben.

Die Leukocyten sind zumeist an Zahl vermehrt, nach Uskow zwischen 20000 und 47000 schwankend. Doch soll nach Hoffmann das Auftreten der Leukocytose an die den Skorbut komplizierenden Entzündungen gebunden sein. Hayem und Robin konstatierten das Auftreten zahlreicher, den Blutplättchen ähnlicher Gebilde, und Penzoldt, welcher ebenfalls kleine, teils gekörnte, teils stark lichtbrechende Körperchen im Blute fand, nahm an, daß es sich um noch nicht voll entwickelte rote Blutkörperchen handele.

Von den Ergebnissen der chemischen Untersuchungen wurde

---

*) Zit. bei Koch (s. Lit.).

früher besonders die Verminderung des Kaligehaltes im Blute hervorgehoben, welche man auf Grund der Untersuchungen Garrods annahm, welcher das Blut Skorbutischer auffällig kaliarm fand. Neuere Untersuchungen von Biernacki haben erwiesen, daß bei allen einfachen Anämien das Blut besonders an Kali verarmt, und Albertoni hat gezeigt, daß bei Skorbut der Gehalt an Kali und Natron im Blute in denselben Verhältnissen schwankt, wie bei anderen leichteren Anämien, daß jedenfalls keine besonders starke Kaliverminderung besteht.

Die Alkalescenz des Blutes soll nach Ralfe und Cantani bei Skorbut verringert sein, und zwar nach Cantani infolge eines Mißverhältnisses gewisser Bestandteile des Stoffwechsels, besonders der Alkalien und Säuren. Neuere Bestätigungen dieser Angaben habe ich nicht gefunden.

Über die Ätiologie des Skorbutes sind in neuerer Zeit interessante Experimente von Fr. G. Jackson und Vaughan Harley an drei Gruppen von Affen angestellt worden, um den Einfluß der Nahrung auf die Entstehung der Krankheit zu studieren, speziell in Rücksicht auf den altbekannten kurativen Wert frischer Pflanzenstoffe.

Während die erste Gruppe, welche mit gekochtem Reis, etwas Mais und einer kleinen Quantität frischen Fleisches gefüttert wurde, keine skorbutischen Erscheinungen zeigte, traten diese bei der zweiten Gruppe auf, welche anstatt des frischen verdorbenes Fleisch erhielt, und bei einer dritten Gruppe in ähnlicher Weise, obwohl bei dieser frische Vegetabilien gleichzeitig gegeben wurden. Die Autoren glauben infolgedessen, daß nicht der Ausschluß frischer Vegetabilien und exklusiver Genuß von Fleisch den Skorbut hervorruft, sondern daß es die Ptomaine des verdorbenen Fleisches sind, die zur Intoxikation und schweren Erkrankung führen. Sie führen als Beispiel Nansen und Johannsen an, die monatelang nur von Fleisch und Fett lebten, trotzdem aber gesund blieben, da beides unverdorben war, und sie legen daher bei der Prophylaxe des Skorbutes das Hauptgewicht auf gute Beschaffenheit des Fleisches. — Diesen Anschauungen gegenüber weist Home auf die altbewährten Erfahrungen über die günstige Wirkung der Vegetabilien, speziell des Zitronensaftes bei Skorbut hin. Seiner Ansicht nach entsteht der Skorbut nicht durch primäre Ptomainresorption, sondern durch die im verdorbenen Fleisch vorhandenen Bakterien, welche eine Entzündung des Zahnfleisches hervorrufen, worauf sich die skorbutischen Symptome durch sekundäre Infektion des Verdauungstractus in ähnlicher Weise entwickeln sollen, wie dies W. Hunter (s. oben) für die perniciöse Anämie annimmt. Er hält den Zitronensaft (und ähnliche Vegetabilien) für

ein lokales Antisepticum, Stomachicum und Antifermentativum und für ein geradezu spezifisches antiskorbutisches Mittel.

Auf die nahen Beziehungen skorbutischer Erscheinungen zu Leukämie wurde schon auf S. 402 hingewiesen und es muß als unerläßliche Regel aufgestellt werden, bei jedem Vorkommen solcher hämorrhagischer und ulceröser Stomatitiden in Verbindung mit anderen Hämorrhagien das Blut aufs genaueste zu untersuchen. Jurisch berichtet über 2 Fälle von sporadischem Skorbut, von denen der eine viele Ähnlichkeit mit Leukämie hatte, da sich 75,000 Leukocyten und darunter auch atypische Formen fanden.

Bei der **Barlow**schen **Krankheit** sind nach Barlows Ansicht die Erscheinungen von Anämie ebenso als Folgen der subperiostal und an anderen Stellen ergossenen innerlichen Blutungen aufzufassen, wie bei Hämorrhagien nach außen. Daß bei weitverbreitetem Sitze starker Blutungen sich auch bei Barlowscher Krankheit hochgradige Anämie entwickeln kann, zeigt eine Beobachtung von Reinert, bei welcher der Hb-Gehalt kurz vor dem Tode auf 17%, die Zahl der roten Blutkörperchen auf 976000 im cmm sank. Die Leukocyten waren in diesem Falle etwas vermehrt. Bei der Autopsie zeigte das Knochenmark Umwandlnng in rotes lymphoides Mark, also ebenfalls Merkmale schwerer Anämie.

Interessant ist das häufige Vorkommen der Barlowschen Krankheit in Berlin (Heubner) und nach den Ergebnissen einer Umfrage (Spiegelberg) kommen 78% aller beobachteten Fälle in Berlin und Dresden vor. Auffällig ist dabei, daß ich selbst in der Nachbarstadt Charlottenburg während der letzten Jahre nur einen einzigen ausgesprochenen Fall im Krankenhause zur Beobachtung bekommen habe. In Ungarn und in Rom ist die Erkrankung gänzlich unbekannt, da hier die natürliche Ernährung der Säuglinge prävaliert und der Gebrauch zu lange sterilisierter Milch, welcher von Heubner wohl mit Recht bei der Entstehung des Leidens angeschuldigt wird, nicht in Frage kommt.

Die Hämophilie.

Die Hämophilie ist noch heute, trotzdem die Krankheit schon in den ältesten Zeiten beobachtet ist, ihrem Wesen nach vollständig rätselhaft.

Von allen Formen hämorrhagischer Diathese stellt sie einen Typus dar, welcher sich erblich häufig durch Generationen hindurch fortpflanzt,*) und sich dadurch charakterisiert, daß auf kleine, unscheinbare Verletzungen, aber auch ohne äußere Veranlassungen Blu-

---

*) Vgl. die zusammenfassenden Werke von Wachsmuth, Grandidier, Immermann, W. Koch.

tungen auftreten, welche sich durch eine abnorme Hartnäckigkeit auszeichnen.

Die Frage der Vererbung spielt eine bedeutende Rolle bei dieser Krankheit. Eine neuere Statistik von Lossen über den Stammbaum der Familie Mampel in der Nähe von Heidelberg ergibt, daß von 207 Mitgliedern der verschiedenen Generationen 111 männlichen und 96 weiblichen Geschlechts waren. Von diesen waren 37 Bluter, und zwar alle männlichen Geschlechts und 18 dieser Bluter gingen an Blutungen zugrunde. Auch die neueste Statistik von Sahli über das familiäre Auftreten der Hämophilie ergibt bei vier Familien ein völliges Verschontbleiben des weiblichen Geschlechts. Goodall dagegen gibt an, daß, allerdings selten, auch bei Frauen Hämophilie auftritt, und Grant schließt aus dem auffälligen Verschontbleiben des weiblichen Geschlechts auf einen schützenden Einfluß der Ovarien gegenüber dieser Diathese und will auch von der therapeutischen Anwendung von Ovarialextrakt bei Knaben Heilerfolge gesehen haben.

Die Blutzusammensetzung wird in verschiedenartiger Weise beschrieben und beurteilt. Über ein pathologisches Verhalten der roten Blutkörperchen ist nichts Sicheres bekannt, und anämische Zustände, welche sich nach erfolgten Blutungen entwickelt haben, werden angeblich sehr schnell wieder ersetzt. Auch gegen ziemlich reichliche, durch lange Zeit hindurch täglich wiederholte Blutungen scheinen Hämophile in viel geringerem Grade empfindlich zu sein als andere Individuen.

Bei sorgfältigen neueren histologischen Untersuchungen fand Sahli die roten Zellen völlig intakt, die Leukocyten weder an Zahl noch morphologisch verändert. Ferner konstatierte dieser Autor, daß der Blutdruck eher niedrig als erhöht war, daß die Trockenrückstände des Serum, der osmotische Druck desselben und die Alkalescenzbestimmungen durchweg normale Werte aufweisen, so daß hiernach, in Übereinstimmung mit den meisten sonstigen Angaben, in allen diesen Qualitäten des Blutes und auch im Verhalten des Blutdruckes die Ursache der Hämophilie nicht gesucht werden kann.

Die Gerinnbarkeit des Blutes spielt naturgemäß in den Kontroversen eine wichtige Rolle. Während einige, wie Grandidier, Lossen, neuerdings auch Sahli u. a. eine herabgesetzte Gerinnungsfähigkeit angeben, tritt die letztere nach anderen erst in den späteren Stadien, wenn bereits viel Blut verloren ist, ein (vgl. Hoffmann, Lehrbuch der Konstitutionskrankheiten, S. 116). Diese beiden Ansichten enthalten, im Grunde genommen, aber durchaus keinen Widerspruch, denn unter gewöhnlichen Verhältnissen tritt gerade bei länger dauernden Blutungen eine zunehmende Beschleunigung der

Gerinnung ein, wie schon auf S. 225 erwähnt, und die beim Verbluten zuletzt ausfließenden Portionen gerinnen häufig momentan. Es zeigt deshalb gerade die Beobachtung der verlangsamten Gerinnung in den späteren Stadien die Verminderung der Gerinnungsfähigkeit in der deutlichsten Weise.

Diese Auffassung der Verhältnisse bei der Blutgerinnung unter physiologischen Verhältnissen hat der erfahrenste Autor auf diesem Gebiete, Alex. Schmidt, aus eigenen Beobachtungen bestätigt und auf die Verhältnisse bei einem Hämophilen übertragen. Das Blut dieses Patienten, dessen Krankengeschichte durch Zoege v. Manteuffel veröffentlicht ist, war nach des letzteren Beobachtung $4^1/_2$ Minuten nach dem Ausfließen geronnen, und Alex. Schmidt bezeichnete gerade in Rücksicht auf die bereits vorher vom Patienten verlorenen Blutmassen die Gerinnungszeit als eine abnorm lange. Mit Recht macht v. Manteuffel darauf aufmerksam, daß ältere Angaben in der Literatur über normale Gerinnung des Blutes wegen mangelhafter Angabe über die Untersuchungszeit mit Vorsicht aufzunehmen sind.

Bei diesem Kranken nun erprobte v. Manteuffel die Wirkung einer von Alex. Schmidt hergestellten sog. „zymoplastischen Substanz“, deren gerinnungsbeschleunigende Wirkung zunächst im Reagenzglase bei dem Blute des Hämophilen sich darin äußerte, daß die Gerinnung nunmehr, anstatt wie vorher nach $4^1/_2$ Minuten, nach 10 Sekunden eintrat. Auch bei lokaler Applikation auf das blutende Zahnfleisch zeigte das „Zymoplasma“ eine ausgezeichnete styptische Wirkung, sobald zunächst durch Kokaineinspritzung eine Kontraktion der Gefäße und momentanes Sistieren der Blutung, also eine Möglichkeit zur Einwirkung der gerinnungbefördernden Substanz bewirkt war.

Als Ursachen dieser Neigung zu Blutungen und der schwierigen Stillbarkeit derselben hat man 1. eine abnorme Zartheit und Brüchigkeit der feinsten Blutgefäße angenommen, wozu 2. eine fehlerhafte Mischung des Blutes sich hinzugesellen soll, welche eine Verlangsamung der Gerinnung und abnorm weiche Beschaffenheit der Gerinnsel bewirkt; 3. hat Immermann die Vermutung aufgestellt, daß bei Hämophilen häufig eine Vermehrung der Gesamtblutmasse — Plethora vera — bestehe, welche die Blutungen begünstigen soll. Auch abnorme Erregungszustände, Herzklopfen usw. sollen die Blutungen begünstigen.

Demgegenüber weist Sahli mit Recht darauf hin, daß in den meisten Fällen von einer Plethora keine Rede sein kann, eine Ansicht, welche ich aus eigenen Beobachtungen nur bestätigen kann. Auch fand Sahli, wie erwähnt, den Blutdruck eher erniedrigt. Auch die

Mischungsverhältnisse des Blutes sind nur insofern verändert, als ein oder mehrere der zur Fibrinbildung nötigen Stoffe fehlen. Nach Sahli geben die Gefäßwände und die Blutzellen bei Hämophilie weniger leicht die zymoplastische Substanz ab, oder sie besitzen weniger davon, vielleicht ist eine vererbbare Fehlerhaftigkeit des Keimplasma daran schuld.

Gegenüber der Annahme eines fehlerhaften histologischen Baues der Blutgefäße ergeben neuere Untersuchungen von Goodall, daß irgendwelche anatomischen Anomalien der Gefäße bei Hämophilen nicht nachweisbar sind. Es ist demnach nicht mehr daran zu zweifeln, daß die Hämophilie wesentlich auf funktionellen Anomalien des Blutes und der Gefäßwände beruht.

In anderer Weise wird die Entstehung der Hämophilie von W. Koch gedeutet, welcher eine Heredität im gewöhnlichen Sinne bei dieser Krankheit in Abrede stellt und lediglich ein gehäuftes Auftreten in gewissen Familien infolge bestimmter vorhandener Schädlichkeiten zuläßt. Nach Koch ist die Hämophilie eine dem Skorbut gleiche Infektionskrankheit, bei welcher die Anwesenheit von Toxinen im Blute die Dissolution desselben und Neigung zu Hämorrhagien bewirkt.

Grant ist der Ansicht, daß innere Sekretionen eine Rolle bei der Entstehung der Hämophilie spielen, und daß das Verschontbleiben des weiblichen Geschlechts auf eine derartige Tätigkeit der Ovarien zurückzuführen sei.

Lederer, welcher einen Fall von gleichzeitigem Wiederkäuen und Hämophilie beobachtete, nimmt als gemeinsame Ursache eine Degeneration des Organismus an und sieht die unmittelbare Ursache der Hämophilie in einer vermehrten Kalkausscheidung und dadurch bedingten Herabsetzung der Fibrinbildung.

Die Therapie wird seit alters mit lokalen Tamponaden der blutenden Stellen geführt. Neuerdings werden als lokale Styptika Lösungen von Adrenalin verwendet, gleichzeitig aber wird auch Adrenalin innerlich verabreicht. Grant empfiehlt Ovarialextrakt (von Bourroghs, Wellcome & Co.) in Konsequenz seiner eben erwähnten Theorie.

Zur lokalen Tamponade empfiehlt Parry Tampons mit Calciumchloridlösung (2 : 30).

Gegen eine Einspritzung von Fibrinferment und Chlorcalcium, wie sie von Wright zur Stillung der Blutung versucht ist, sprechen sich Alex. Schmidt und v. Manteuffel wegen der Gefahr der Fermentintoxikation aus.

Ob die Verabreichung von Kalkpräparaten allein vielleicht die Gerinnung des Blutes bei derartigen Kranken zu steigern vermag, dürfte zu erproben sein.

Neuerdings haben F. Krause u. a. mit günstigem Erfolge subkutane Gelatineinjektionen zur Blutstillung bei Hämophilie ausgeführt.

Literatur.

Ajello, Salvatore. Contributo alla patogenesi ed alla cura della porpora emorragica. Rif. med. 1894. S. 103. (Ref. im Centralbl. f. inn. Med. 1894. S. 573 u. 1206.)

Albertoni. Contributo alla conoscenza dello scorbuto. Policlinico. 1895. (Ref. im Centralbl. f. inn. Med. 1895. S. 876.)

Babes, V. Über einen die Gingivitis und Hämorrhag. verursachenden Bacillus bei Skorbut. Dt. med. Wochenschr. 1893. S. 1035.

Barlow. Der infantile Skorbut und seine Beziehungen zur Rhachitis. Centralbl. f. inn. Med. Nr. 21/22.

Bouchut. Gaz. des hôp. 1878. S. 1137.

Cantani. Spez. Pathol. u. Therap. der Stoffwechselkrankheiten. IV. Rhachitis und Skorbut. Leipzig 1884.

Denys. Blutbefunde und Kulturversuche in einem Falle von Purpura haemorrh. Centralbl. f. allg. Pathol. 1893. S. 174.

Garrod. Monthly Journal. 1848. Januar.

Goodall. Histol. and genealogy of haemophilia. Sect. Med. and Surg. Journ. Febr. 1905.

Grant. On haemophilia and its treatment. Lancet. Nov. 1904.

Grandidier. Die Hämophilie. Leipzig 1877.

Hanot u. Luzet. Zit. bei Denys.

Hoffmann. Lehrb. der Konstitutionskrankheiten. Stuttgart 1893.

Jackson u. Harley. Lancet. 1900. 27. Jan.

Home. Lancet. 1900. 4. August.

Immermann. Ziemßens Handb. f. spez. Path. u. Ther. Bd. XIII. 2. 1879.

Kissel. Ref. Fol. haematol. 1905. S. 364.

Koch, Wilh. Die Blutkrankheiten in ihren Varianten. Stuttgart 1889.

Krause, F. Münch. med. Wochenschr. 1899. S. 1578.

Laache. Die Anämie. Christiania 1883.

Lederer. Wien. klin. Wochenschr. 1904. Nr. 21.

Legendre. Centralbl. f. allg. Path. 1893. S. 196.

Letzerich. Zeitschr. f. klin. Med. Bd. 18. 1891. S. 517.

Lorisch. Münch. med. Wochenschrift. 1905. Nr. 7.

Lossen (1). Deutsche Zeitschrift f. Chirurgie. Bd. 7. 1876. — (2) Ibidem. Bd. 76. 1905. H. 1.

Marfan. La maladie de Werlhof. Médec. moderne. 1895. Nr. 30.

Mosse, M. Zur Kenntnis d. Pseudoleuk. u. Werlhofschen Krankheit. Festschr. für Senator. 1904.

Penzoldt. Sitzungsber. der physik.-med. Sozietät. Erlangen 1878.

Ralfe. The Lancet. 1877. 16. Juni u. 21. Juli.

Reinert. Beitr. z. Path. d. Blutes. Münch. med. Wochenschr. 1895. Nr. 16.

Rommel. Henochsche Purpura. Berl. klin. Wochenschr. 1903. Nr. 33.

Rosenblath. Eigenartiger Fall von Blutfleckenkrankheit. Centrabl. f. Bakt. u. Paras. Bd. 39. 1903. H. 1.

Sahli. Über das Wesen der Hämophilie. Zeitschr. f. klin. Med. Bd. 56. 1905. S. 264.

Semlinski. Morbus maculosus und Tuberkulose. (Russisch.) Ref. Fol. haematol. 1905. S. 364.

Schmidt, Alex. s. Zoege v. Manteuffel.

Schwab. Ref. im Centralbl. f. inn. Med. 1894. Nr. 41.
Spiegelberg. Verhandlungen der 25. Versammlung der Gesellschaft für Kinderheilkunde. 1905.
Spietschka. Über einen Blutbefund bei Purpura haemorrh. Arch. f. Dermat. und Syph. Bd. 23. 1891. S. 265.
Tizzoni. Zit. bei Denys.
Uskow. Centralbl. f. d. med. Wiss. 1878. S. 499.
Wachsmuth. Die Bluterkrankheit. Nordhausen 1849.
Weiß. Morbus Barlow. Naturf.-Kongr. Breslau 1904.
Widal u. Thérèse. Centralbl. f. allg. Path. 1894. S. 835.
Wjeruschki. Wratsch. 1889.
Wright. Ref. im therapeut. Monatsh. 1892. Nr. 2.
Zoege v. Manteuffel. Bemerkungen zur Blutstillung bei Hämophilie. Dt. med. Wochenschr. 1893. S. 665.

5. Morbus Addisonii.

Exakte Beobachtungen über die Verhältnisse der Blutmischung liegen bei dieser Erkrankung nur in spärlichem Maße vor.

Die erste Angabe stammt von Addison selbst, der in einem Falle über Vermehrung der weißen Blutzellen berichtet. Averbeck hielt gleich Addison die Bronzekrankheit für eine spezifische Anämie, deren Wesen aber nicht sowohl in einer Veränderung der Formbestandteile des Blutes als vielmehr in einer Verringerung der Gesamtmenge des Blutes und einer Veränderung der Blutmischung bestehe.

Buhl gibt eine starke Verminderung der roten Blutkörperchen sowie eine ungewöhnliche Armut des Blutes an Fibrin an.

Verschieden lauten die Angaben weiterer Autoren, von denen einige normale Verhältnisse, andere Oligocythämie zum Teil auch Makrocythämie oder Poikilocytose und Herabsetzung des Hämoglobingehaltes und schließlich sowohl normale als erhöhte und herabgesetzte Leukocytenzahlen fanden (Neußer).

Tschirkoff fand bei zwei Kranken auffällige Tagesschwankungen in der Gesamtmenge des Hämoglobins, sowie im Verhalten des Oxy-Hb gegenüber dem reduzierten Hb.

Weiterhin erhielt H. Neumann in einem seltenen Falle Addisonscher Krankheit, welcher ziemlich akut entstanden war und in Heilung überging, auf der Höhe der Erkrankung sehr niedrige Zahlenwerte für die roten Blutkörperchen, welche 1,12 Mill. betrugen und mit zunehmender Besserung des Allgemeinbefindens ganz regelmäßig anstiegen.

Auffällig war in den späteren Stadien ein abnorm hoher Gehalt

an roten Blutkörperchen, bis zu 7,7 Mill. herauf, welcher sich durch Monate verfolgen ließ.

Nothnagel hält die Anämie nicht für ein primäres Symptom des Morbus Addisonii. Er stellte bei unkomplizierten Addisonerkrankungen durchweg normales Verhalten des Blutbefundes fest und zwar sowohl bezüglich der weißen und roten Blutkörperchen als auch bezüglich des Hämoglobingehaltes und der Geldrollenbildung.

Dieser Auffassung Nothnagels schließt sich Neußer in noch erweitertem Maße an. „Selbst die neueren Untersuchungen hätten keine Konstanz der Befunde zu ergeben vermocht. Eine ausgesprochene Anämie gehöre seines Erachtens nicht zum Bilde des Morbus Addisonii. Wo von einzelnen Autoren von der Norm abweichende Befunde erhoben worden seien, seien dieselben weniger durch den Morbus Addisonii als solchen als vielmehr durch Komplikationen mit Tuberkulose und Karzinose anderer Organe, oder aber durch einzelne Symptome, welche im Verlaufe der Erkrankung besondere Dignität erlangt hätten, wie z. B. Anorexie, hartnäckiges Erbrechen, heftige Diarrhöen usw. bedingt."

Neußer berichtet des weiteren über zwei Fälle eigener Beobachtung. In beiden Fällen waren die roten Blutkörperchen weder quantitativ noch qualitativ wesentlich verändert; auch das Verhältnis der weißen Blutkörperchen zu den roten blieb innerhalb der gewöhnlichen Grenzen. Dagegen fand er bei beiden Patienten innerhalb der Anzahl der weißen Blutkörperchen eine relative Vermehrung der kleinen Lymphocyten, was von Neußer als ein prognostisch ungünstiges Zeichen angesehen wird.

Colat, welcher 6 Fälle zum Teil mit Sabrazès gemeinsam untersuchte, konnte ebenfalls keine erheblichen Veränderungen an der Zahl der Erythrocyten konstatieren, und nur Sabrazès und Bossuet berichten von einem Falle, welcher intra vitam alle Erscheinungen der perniciösen Anämie mit Megaloblasten im Blute darbot und post mortem eine käsige Entartung der Nebennieren zeigte.

Colat fand an den Leukocyten mehrfach relative Zunahmen der Lymphocyten und auch der Eosinophilen.

In einer unter meiner Leitung verfaßten Arbeit, welche sich auf exakte Blutuntersuchungen an zwei Kranken mit Morbus Addisonii stützt, hat Hamel neuerdings eine ausführliche Übersicht über alle hier in Frage kommenden Theorien gegeben.

Hamel fand bei seinen histologischen und physikalischen Untersuchungen die Angabe von Nothnagel und Neußer vollkommen bestätigt, daß keine degenerativen Veränderungen an den Erythrocyten und keine Herabsetzungen des Eiweißgehaltes im

Blute dieser Kranken zu konstatieren sind, trotz hochgradiger allgemeiner Blässe.

Auch die Angabe von Neußer über relativ hohe Lymphocytenwerte konnte Hamel bestätigen, jedoch läßt sich aus diesen Befunden am einzelnen Blutstropfen nicht der Schluß ziehen, daß bei Morbus Addisonii keine Anämie bestehe, vielmehr macht Hamel darauf aufmerksam, daß bei diesen Kranken eine Verringerung der Gesamtblutmenge durch lymphagoge Einwirkung toxischer Stoffe in ganz derselben Weise zustande kommt, wie ich dies früher für die chronische Tuberkulose nachgewiesen habe.

Indem ich für die nähere Begründung dieser Anschauung auf das Original verweise, führe ich hier die Schlüsse an, welche Hamel auf Grund seiner Untersuchungen zieht:

Anämie ist ein wesentliches und untrennbares Symptom des Morbus Addisonii.

Die im Blute der Addisonkranken infolge der geschädigten Nebennierenfunktionen erwiesenermaßen sich anhäufenden Gifte vermögen das Blut morphologisch nicht zu schädigen, sind mithin nicht als eigentliche Blutgifte anzusprechen.

In Fällen unkomplizierter Nebennierentuberkulose erweist sich der einzelne Blutstropfen für die Untersuchung von normalem Befunde; die trotzdem zweifellos vorhandene Anämie ist demgemäß ihrem Wesen nach als Oligämie zu deuten und dürfte als solche lediglich durch die in den käsigen Nebennierenherden ausgeschiedenen Giftstoffe der Tuberkulose bedingt sein.

In Fällen unkomplizierten Karzinoms der Nebennieren ist eine morphologische Schädigung des Blutes in geringerem oder höherem Grade zu erwarten.

Bei Komplikationen des Morbus Addisonii ändert sich selbstverständlich der Blutbefund in entsprechender Weise.

Anämie bei morphologisch intaktem Blute weist bei Morbus Addisonii auf Nebennierentuberkulose, Anämie bei morphologisch geschädigtem Blute auf Nebennierenkarzinom oder Komplikationen der Erkrankung hin.

Literatur.

Averbeck. Die Addisonsche Krankheit. Erlangen 1869.

Buhl. Wien. med. Wochenschr. 1860.

Colat. Contribut. à l'hématologie de la maladie bronzée d'Addison. Thèse de Bordeaux. 1905.

Grawitz, E. s. Tuberkulose.

Hamel. Klin. Beob. über 2 Fälle von Morb. Add. mit bes. Berücksicht. des Blutbefundes. Dt. Arch. f. klin. Med. Bd. 71. 1901. S. 240.

Lewin, G. Über Morbus Addisonii mit besonderer Berücksichtigung der eigentümlichen abnormen Pigmentierung der Haut. Charité-Annalen. Bd. X. 1885. S. 630.

Neumann, H. Heilung eines Falles von Addisonscher Krankheit usw. Dt. med. Wochenschr. 1894. S. 105.

Neußer. Die Erkrankungen der Nebennieren. Nothnagels spezielle Pathologie und Therapie. 1892.

Nothnagel. 1. Zeitschr. für klin. Med. Bd. 9. 1885. — 2. Allgemeine Wiener med. Zeitung. 1890.

Tschirkoff. Über die Blutveränderungen bei d. Addisonschen Krankheit. Zeitschr. f. klin. Med. Bd. 19. 1891. Suppl.-Heft 37.

XIX. Kapitel.

Krankheiten des Verdauungsapparates.

---

1. Mundhöhle und Ösophagus.

Über den Einfluß, welchen **infektiöse Entzündungen der Mundhöhle** auf die Blutbeschaffenheit ausüben können, ist im Kapitel der „perniciösen Anämie“ ausführlich berichtet worden. Nach der Ansicht von W. Hunter bilden solche infektiösen Stomatitiden die primäre Ursache der perniciösen Anämie durch Resorption verschluckter toxischer Stoffe vom Darmkanal aus, eine Ansicht, welche sich in dieser allgemeinen Fassung nicht aufrecht erhalten läßt, doch ist die Möglichkeit eines solchen Zusammenhanges nicht abzuweisen. Sicher entstehen derartige Stomatitiden oft sekundär bei perniciöser Anämie.

Es sei hier ferner an das Auftreten schwerer skorbutartiger, hämorrhagischer Stomatitis und Gingivitis erinnert, welches verhältnismäßig häufig als eins der ersten Symptome akuter Leukämien von besonders malignem Verlaufe beobachtet wird.

Von den **Erkrankungen des Ösophagus** üben vorzugsweise diejenigen einen Einfluß auf die Blutmischung aus, welche zu Verengerung der Speiseröhre und damit zu Behinderung der Nahrungsaufnahme führen.

Die Anämie, welche sich bei solchen Kranken entwickelt und zumeist in der allgemeinen Blässe ihren Ausdruck findet, ist in vielen Fällen nur mit Schwierigkeit objektiv bei der Analysierung des Blutes nachweisbar, und zwar infolge gleichzeitig bestehender Verringerung der Wasseraufnahme.

Besonders das Carcinoma oesophagi führt, zumal wenn es ulceriert ist und gleichzeitig die Speiseröhre in stärkerem Grade verengt, zu einer beträchtlichen Verschlechterung der Blutmischung, die in protrahierten Fällen das allgemeine Symptomenbild der progressiven

perniciösen Anämie darbieten kann. Diese Veränderungen des Blutes infolge der krebsigen Neubildung sind in dem Kapitel „Karzinom“ ausführlich beschrieben, worauf hiermit verwiesen wird. Findet nun bei derartigen Patienten mit Carcinoma oesophagi, wie es sub finem vitae nicht selten ist, infolge der Striktur eine starke Herabsetzung der Wasserresorption statt, so zeigt das Blut bei Messung des spezifischen Gewichtes und der Trockenrückstände auffällig hohe Werte, welche nicht selten die Norm überschreiten, und auch die roten Blutkörperchen sind in der Raumeinheit vermehrt. Beispielsweise fand v. Noorden in zwei Fällen von Ösophagus-Karzinom einen Trockengehalt des Blutes von 26,5 bez. 27,3%. Dieses Phänomen ist selbstredend lediglich eine Folge der Wasserabnahme des Blutes, also eine Eindickungserscheinung, und man hat demgemäß in diesen Stadien der Karzinom-Anämie einen ausgesprochenen Zustand von Oligämie vor sich.

Leukocytose ist bei Carcinoma oesophagi, im Gegensatze zu Krebsentwicklung an anderen Organen, nach den Untersuchungen von Escherich, Pée und Rieder selten.

---

2. Magen.

A. Allgemeines.

Die Funktionen und Erkrankungen des Magens stehen im innigsten Zusammenhange mit dem Verhalten des Blutes. Es sei hier zunächst daran erinnert, daß anämische Blutbeschaffenheit eine Disposition für gewisse Magenerkrankungen liefert, daß ganz besonders die mangelhafte Durchblutung der Magenschleimhaut zur Entwicklung des Ulcus rotundum Veranlassung gibt. Wenn es auch nicht allein die Alkalescenz des Blutes ist, welche die Schutzkraft für die Magenschleimhaut gegen Selbstverdauung durch den Magensaft abgibt, so zeigen doch die Versuche von Quincke und Dättwyler, welche Tiere durch Venäsektion anämisch machten und dann durch Schleimhautdefekte Geschwüre zu erzeugen imstande waren, ebenso wie Versuche von O. Silbermann, welcher durch Blutkörperchen lösende Mittel Hämoglobinämie erzeugte und darauf auf Schleimhautdefekten des Magens Ulcerationen hervorzurufen vermochte, daß Störungen in der Blutzusammensetzung und speziell anämische Zustände die Grundlage für die Entwicklung von Magengeschwüren, wenigstens in vielen Fällen, bilden können, wofür auch die ältere Virchowsche Theorie über die Entstehung dieser Ulcera auf der Basis von Gefäßverstopfung spricht. Auch die bei hochgradigen Anämien gefundenen

Verfettungen und Degenerationen der Drüsenschläuche werden von manchen als Sekundärerscheinungen anämischer Erkrankungen aufgefaßt.

Auf die Zusammensetzung des Blutes wirken Magenerkrankungen vorzugsweise durch vier Faktoren ein: 1. können **Störungen der Magensekretion,** also der Salzsäure- und Pepsinabsonderung, zu Störungen in der Resorption der Eiweißstoffe führen, infolgedessen sich in vielen Fällen schon bei leichteren Magenerkrankungen anämische Veränderungen des Blutes finden, die als einfache Inanitionsanämien aufzufassen sind und lediglich eine Teilerscheinung allgemeiner Eiweißverarmung des Körpers bilden.

Ganz besonders schwere Formen von Anämie finden sich bei degenerativen Erkrankungen der Drüsen und Wucherungen des interstitiellen Bindegewebes, welche seit Jahren die besondere Aufmerksamkeit auf sich gezogen haben und von Nothnagel als „Cirrhose des Magens", von Ewald als „Anadenie" in ihren Endstadien bezeichnet werden. Der Zusammenhang dieser Magenkrankheiten mit schweren perniciösen Formen von Anämie ist auf S. 305 eingehend behandelt worden.

2. Wird bei Magenerkrankungen die Blutmischung **durch Hämorrhagien** beeinflußt, welche bei verschiedenen pathologischen Prozessen dieses Organes auftreten und zu Blutverlusten führen können. Diese können in geringer Menge bei kapillären Ecchymosen, hämorrhagischen Erosionen, oder in größeren Quantitäten durch Arrosion größerer Gefäßäste bei ulcerativen Prozessen, besonders im Verlaufe des Ulcus rotundum und Carcinoma exulcerans ventriculi vorhanden sein.

Das Fatale dieser Blutungen — sowohl der kapillären wie der aus größeren Gefäßen — liegt in der Dauer ihres Auftretens, welche sich sehr häufig mit Remissionen und Exacerbationen über lange Zeit hinfort erstrecken kann. Außerdem kommt noch für viele Fälle in Betracht, daß man weder über den ersten Beginn noch über das Persistieren kleiner Hämorrhagien sichere Aufschlüsse gewinnt, da der zuverlässige Nachweis kleiner Blutmengen, die gewöhnlich unbemerkt mit den Fäces als amorphe Methämoglobinmassen entleert werden, häufig sehr schwierig zu führen ist. Es können also durch protrahierte kleinere und größere Blutungen hier im Magen wie in anderen Organen mehr oder minder schwere anämische Zustände — posthämorrhagische Anämien — entstehen, wie dies auf S. 227 des näheren ausgeführt ist. Für wie bedeutungsvoll gerade die protrahierten kapillären Hämorrhagien der Magenschleimhaut, vielleicht in Verbindung mit solchen anderer innerer Organe, von manchen Autoren angesehen werden, zeigt sich in der (auf S. 305) erwähnten Auffassung Stockmans, welcher

hierin das eigentliche ätiologische Moment für manche Fälle von perniciöser Anämie sieht, und ferner in der von v. Hößlin und Lloyd Jones (S. 380) aufgestellten Theorie, daß die Entstehung der Chlorose auf protrahierte kleinere Magenblutungen zu beziehen ist.

Daß hin und wieder auch einmal durch Hämorrhagien infolge Arrosion eines größeren arteriellen Astes der Magengefäße beim Fortschreiten eines einfachen oder karzinomatösen ulcerativen Prozesses der Exitus letalis unmittelbar hervorgerufen werden kann, sei der Vollständigkeit halber erwähnt.

3. Kommen **giftige Stoffe** in Betracht, welche bei verschiedenen Erkrankungszuständen besonders durch die Fäulnis der im Speisebrei enthaltenen Eiweißstoffe entstehen und zur Resorption in die Säftemasse gelangen können. Ob diese toxischen Substanzen sich im gegebenen Falle im Magen- oder im Darmkanal entwickeln, läßt sich zumeist nicht mit Sicherheit entscheiden, häufig dürfte ihre Entstehung in beiden Organen gleichzeitig zu suchen sein. Die Rolle, welche diese Stoffe im Blute spielen, ist in Kapitel XII ausführlich besprochen worden, und wir können uns hier um so eher betreffs dieser Frage kurz fassen, als bei den einzelnen Krankheiten, in welchen die Wirkung dieser toxischen Substanzen in Frage kommt, eingehend darüber berichtet ist.

Auf einen eigentümlichen Symptomenkomplex ist hier hinzuweisen, welcher sich nach den Beobachtungen von Fr. Betz, Senator, Emminghaus u. a. infolge von Resorption größerer, im Darm, seltener im Magen gebildeter Mengen von Schwefelwasserstoff entwickelt. Derartige Zustände von **„Hydrothionämie“** treten besonders nach Diätfehlern auf bei Entwicklung starker Mengen von H_2S im Darmkanal und verlaufen unter Erscheinungen von Sopor, Delirien, Konvulsionen, Pupillenerweiterung usw. in ähnlicher Weise wie bei gewerblicher Vergiftung mit H_2S.

Schließlich ist hier noch zu erwähnen, daß das Auftreten von Magen- und Duodenalgeschwüren nach Verbrennungen, worauf zuerst Curling aufmerksam machte, zwar noch keineswegs geklärt ist, aber von manchen auf Bildung toxischer Substanzen im Blute selbst oder auf Resorption derselben von der verbrannten Haut zurückgeführt wird.

4. Treten bei Magenerkrankungen unter verschiedenen Bedingungen **Verringerungen der Wasserresorption** ein, welche zu ähnlichen Folgeerscheinungen im Blute führen, wie dies schon bei den Ösophaguserkrankungen erwähnt ist, nämlich zu Eindickung des Blutes und damit völliger Verdeckung der zumeist vorhandenen anämischen Beschaffenheit.

Die physiologischen Veränderungen der Leukocytenzahlen im Gefolge der Nahrungsaufnahme sind bereits auf S. 185 unter **Verdauungsleukocytose** ausführlich behandelt worden.

B. Spezielles.

1. Ulcus ventriculi.

Das Verhalten des Blutes beim Bestehen eines Ulcus ventriculi ist nach den zahlreichen Angaben, welche die verschiedenen Autoren: Leichtenstern, Laache, Haeberlein, Oppenheimer, F. Müller und Schneider, Reinert, Osterspey u. a. hierüber liefern, sehr verschiedenartig.

Es kann sich infolge von Hämatemesis ein hoher Grad von Anämie ausbilden mit starker Herabsetzung der Zahl der roten Blutkörperchen, des Hb-Gehaltes und des Eiweißgehaltes des Serum. Besonders solche Kranke, welche in kurzen Pausen größere Quantitäten Blut infolge der Geschwürsbildung verlieren, geraten schnell in einen Zustand schwerer Blutarmut, während kleinere, durch lange Zeit hindurch ergossene Blutmengen nur allmählich, dann aber auch zu hohen Graden von Anämien führen können.

Es sind indes keineswegs allein die mit Blutungen einhergehenden Ulcera ventriculi, welche anämische Blutbeschaffenheit darbieten, vielmehr ist schon oben erwähnt, daß die Geschwürsbildungen zumeist gerade in mangelhafter Blutbeschaffenheit eine ihrer Entstehungsursachen haben, und es findet sich demgemäß, worauf besonders die unter Ewalds Leitung angefertigte Arbeit von Osterspey hinweist, auch bei den nichthämorrhagischen Magengeschwüren sehr häufig ein stärkerer oder geringerer Grad von Blutarmut.

Auf der anderen Seite wird von F. Müller, Oppenheimer u. a. mit Recht hervorgehoben, daß dem anämischen Äußeren, welches solche Kranke darbieten, nicht immer eine Verschlechterung der Blutzusammensetzung entspricht, und besonders die Zahlen von Oppenheimer ergeben für eine größere Reihe von Kranken mit Ulcus ventriculi trotz starker Blässe der Haut, Zahlen der roten Blutkörperchen zwischen 4,2 und 5 Millionen im cmm und Hb-Gehalt von 90—100%, mithin durchaus normale Verhältnisse.

Dieser Inkongruenz zwischen Blässe der Haut und Schleimhäute einerseits und normaler Zusammensetzung des Blutes in der Raumeinheit andererseits begegnen wir hier, wie auf anderen Gebieten (vgl. S. 256), und ich halte für die hier vorliegenden, speziellen Verhältnisse die Annahme Oppenheimers für sehr wahrscheinlich, daß bei Magenkrankheiten durch reflektorische Einflüsse auf die Gefäßnerven Kontraktionen der Hautgefäße eintreten, infolge deren die Haut

auffällig blaß erscheint, und außerdem das Blut durch Flüssigkeitsaustritt eingeengt wird.

Die Leukocyten zeigen bei Ulcus ventriculi keine nennenswerten Veränderungen, auch nicht bezüglich ihrer Vermehrung nach genossenen Mahlzeiten, was in Rücksicht auf die Verhältnisse beim Carcinoma ventriculi von Wichtigkeit ist; im Gefolge von Blutungen können sich mehr oder weniger ausgesprochene Zustände von Leukocytose finden.

Über eine seltene Veränderung im Blute bei einem Kranken mit Ulcus ventric. beriehtet Jürgensen, weleher bei einem in die Bauchhöhle perforierten Ulcus Luft in mehreren Venen fand, welehe sehon intra vitam wahrseheinlich durch Übertritt eines luftbildenden Bakteriums ins Blut entstanden und zu schwerem Kollaps geführt hatte.

2. Carcinoma ventriculi.

Die deletäre Einwirkung auf das Blut durch Krebsbildung im Magen wird im Kapitel „Karzinom" eingehend berücksichtigt werden, es bleiben hier somit nur einige spezielle Punkte zu erörtern, welche sich vornehmlich auf die Diagnose des Magenkrebses beziehen.

Die Schwierigkeit, welche in vielen Fällen sich am Krankenbette ergibt, bei frischeren Fällen mit noch nicht sehr ausgesprochenen Krankheitszeichen die Diagnose auf das Bestehen einer malignen Neubildung im Magen zu stellen, hat besonders in den letzten Jahren jedes Hilfsmittel heranziehen lassen, von welchem man sich eine Sicherung der Diagnose versprechen konnte, da die chirurgische Erfahrung ergeben hat, daß nur bei frühzeitiger Diagnose eine Aussicht auf Heilung durch operativen Eingriff vorhanden ist.

Außer dem ganzen Arsenal der physikalischen und besonders der chemischen Untersuchungsmethoden hat man auch versucht, aus der Beschaffenheit des Blutes Anhaltspunkte für die Sicherung der Diagnose zu gewinnen und zwar:

a) **Aus dem Gehalte an Hb und der Zahl der roten Blutkörperchen.**

Beide Faktoren sind in der Tat nach Laache, Malassez, Daland und Sadler, Mouisset, Reinert, Osterspey, Strauer bei ausgebildetem Magenkrebs deutlich vermindert, und es sei hier noch einmal darauf hingewiesen, daß bei langsam verlaufenden Magenkarzinomen die Degeneration der roten Blutkörperchen so hochgradig werden kann, daß die Symptome der Anämie das ganze Krankheitsbild beherrschen können, und der ganze Symptomenkomplex einer perniciösen Anämie vorhanden sein kann.

Diesen Befunden entsprechend hat man die Herabsetzung des Hb-Gehaltes und der Zahl der roten Blutkörperchen differential-diagnostisch gegenüber gutartigen Prozessen, wie Ulcus ventriculi, narbigen

Stenosen usw. verwenden wollen, und Blindemann gibt, allerdings auf Grund einer ganz geringfügigen Zahl von Beobachtungen an, daß bei Karzinom der Hb-Gehalt vermindert und nie über 60% vorhanden sei, daß derselbe beim Karzinom kontinuierlich falle, beim Ulcus dagegen immer nach Blutungen, worauf Regeneration erfolge. Nur chronische Ulcera rotunda, die zu schwerer Anämie führen, sollen eine Ausnahme bilden.

Diese und ähnliche Ausführungen sind erstens im allgemeinen nicht haltbar, da auch bei Ulcus häufig starke Herabsetzungen des Hb usw. vorhanden sind, beim Karzinom dagegen durch beschränkte Wasseraufnahme, nach häufigem Brechen usw. das Blut eingedickt sein kann; zweitens entsprechen derartige Ermittelungen nicht dem praktischen Bedürfnisse, da gerade während der ersten Entwicklung des Karzinoms die Zahlen des Hb usw. völlig normal sein können und später auch ohne diese Untersuchungen die allgemeine Kachexie erkennbar ist, von welcher die Anämie ja nur eine Teilerscheinung bildet. Die Behauptung von Laker, daß die Herabminderung des Hb-Gehaltes unabhängig von der Krebskachexie und meist weit früher als letztere zu erkennen ist, bedarf, wie Reinert mit Recht betont, sehr der Bestätigung.

b) Hat man **das Verhalten der Leukocyten** bei Carcinoma ventric. gegenüber anderen Prozessen verwertet, da die meisten Autoren eine Leukocytose hierbei beobachteten, so außer den oben genannten: Patrigeon, Sörensen, Eisenlohr, Potain usw., während dieselbe bei Ulcus ventriculi seltener ist.

Demgemäß hielten F. Müller und Schneider eine Vermehrung der Zahl der Leukocyten bei Verminderung der roten Blutkörperchen, also eine beträchtliche Verschiebung des normalen Verhältnisses von 1:750 nach unten zu für ein nicht unwichtiges diagnostisches Zeichen bei Krebs des Magens.

Demgegenüber betont jedoch Rieder, daß auch bei Ulcus ventriculi häufig eine posthämorrhagische Leukocytose vorhanden sei. Außerdem verlaufen nicht alle Fälle von Magenkarzinom mit Leukocytose.

Strauß und Rohnstein legen hier wie bei andern Karzinomen ein besonderes Gewicht auf eine Verminderung der Lymphocyten, doch hat gerade bei Magenkarzinom Kurpjuweit an einer größeren Zahl von Fällen durchaus normale Verhältniszahlen der Lymphocyten und Mehrkernigen festgestellt.

In neuester Zeit hat Schneyer darauf aufmerksam gemacht, daß sich das Auftreten einer **Verdauungsleukocytose** differentialdiagnostisch verwerten lasse, insofern als beim Karzinom des Magens, ohne Unterschied, ob frischeren oder vorgeschritteneren Datums, sich keine Ver-

dauungsleukocytose nachweisen lasse, während dieselbe bei Ulcus und gutartiger Stenose vorhanden sei. Schneyer spricht sich dahin aus, daß Vorhandensein einer Verdauungsleukocytose gegen Karzinom spreche, daß das Nichtvorhandensein dagegen nicht beweisend sei.

Auch Hartung hat an einer Reihe von 10, allerdings fast nur vorgeschrittenen Fällen von Magenkrebs das Nichtvorhandensein der Verdauungsleukocytose bestätigt.

Demgegenüber haben aber spätere Untersuchungen von Haßmann, Chadbourne, v. Jez, Hofmann, Krokiewicz und Marchetti erwiesen, daß erstens das Fehlen der Verdauungsleukocytose bei Karzinomen nicht konstant ist, und daß zweitens bei einfachen Magenkatarrhen (v. Jez) das Fehlen dieser Leukocytose so häufig ist, daß sich keine sicheren Schlüsse aus diesem negativen Phänomen ziehen lassen. Nimmt man hierzu die oben erwähnte Unsicherheit in der Deutung der Verdauungsleukocytose im allgemeinen, so ergibt sich, daß von einer differentialdiagnostischen Bedeutung dieser Leukocytose nicht die Rede sein kann.

Für **die Differentialdiagnose gegenüber perniciöser Anämie** gibt Henry an, daß bei Carcinoma ventriculi nie Erythrocytenzahlen unter 1,5 Million, dagegen bei perniciöser Anämie nie über 1 Million beobachtet werden. Die Verminderung der Zahl der Erythrocyten hält beim Karzinom nicht Schritt mit der allgemeinen Kachexie, während bei der perniciösen Anämie die Kachexie nicht mit der Zellverminderung Schritt hält.

Diese Sätze sind in der Theorie ganz richtig, ihre Anwendung auf die Praxis, d. h. auf die Diagnose, wäre aber sehr bedenklich, und ich möchte vor derartigen Schlüssen dringend warnen.

Zwei Beispiele eigener Beobachtung mögen zeigen, wie schwierig unter Umständen die Differentialdiagnose zwischen perniciöser Anämie, Carcinoma ventriculi und posthämorrhagischer Anämie ex ulcere ventriculi sein kann.

W., 28jähriger Arbeiter, kam am 15. Nov. 1900 zur Aufnahme in das Krankenhaus, mit der Angabe, daß er seit einigen Monaten blaß und elend geworden sei.

Der Patient zeigte eine extreme Blässe und Hinfälligkeit, an keinem Organ deutlich nachweisbare Veränderungen, nur im Erbrochenen kleine Blutstreifen, im Urin Indikan. Der Magen war völlig schmerzlos, im Erbrochenen freie HCl. Das Blut zeigte **ein spez. Gewicht von 1025,** fast den niedrigsten Wert, der mir bisher vorgekommen ist.

Die Zahl der Erythrocyten betrug 400 000 im Kubikmillimeter, es fanden sich viele Normoblasten, einzelne Megaloblasten, im übrigen mäßige Größenunterschiede, zahlreiche Polychromatophile, einzelne körnig degenerierte Exemplare.

Dabei bestand eine stark polynukleäre Leukocytose.

Die Diagnose wurde aus gleich zu erwähnenden Gründen auf Blutungsanämie ex intestinis gestellt, der Patient erhielt Eisenchlorid und Nährklystiere

und erholte sich etwas. Nach 6 Tagen traten plötzlich Erscheinungen einer Perforationsperitonitis ein, infolgederen der Kranke am 22. November starb. Bei der Obduktion fand sich ein 5 Pfennigstück großes Ulcus ventriculi, welches die Serosa durchbrochen und die tödliche Peritonitis bewirkt hatte.

Bei diesem Patienten sprach das ganze Aussehen, der negative Befund an den Organen und die enorme Verringerung der Erythrocyten, wie auch des spezifischen Gewichtes des Blutes für perniciöse Anämie, indes fehlte hier die starke Poikilocytose, welche nach meiner Erfahrung bei so weit vorgeschrittener perniciöser Anämie stets vorhanden ist und auch die zahlreichen Erythroblasten wie die Leukocytose standen in direktem Gegensatze zu dem schlechten Allgemeinbefinden. Die Spuren von Blut im Erbrochenen lenkten den Verdacht auf Ulcus ventriculi und spätere Befunde von Blut in den Fäces bestärkten diesen Verdacht, obwohl, wie wir oben sahen, derartige innere Blutungen auch bei perniciöser Anämie auftreten können.

Nebenbei war interessant, daß das tiefgreifende Ulcus, trotzdem es schon zu fibrinösen Verklebungen am Peritoneum geführt hatte, absolut schmerzlos war.

Man sieht also, daß das Ulcus ventriculi zu den schwersten Veränderungen im Blute führen kann, und daß die Diagnose gegenüber anderen anämisierenden Krankheiten durch den Blutbefund eher erschwert als gefördert werden kann.

Ein weiterer Fall zeigt ähnliche Schwierigkeiten bei der Unterscheidung zwischen Karzinom und perniciöser Anämie.

Ein 34 Jahre alter Kaufmann M. suchte mich wegen extremer Blässe und allgemeiner Körperschwäche auf, die sich seit ca. einem Jahre schleichend und ohne besondere Ursache entwickelt haben sollten.

Bei der ersten, nicht vollständigen Untersuchung konnte ich nur den Blutbefund genauer erheben, der eine Verminderung der Erythrocyten auf 780000 und des spez. Gewichtes auf 1032 ergab. Die morphologischen Veränderungen an den roten Zellen waren nicht sehr stark, spärliche, körnig degenerierte Zellen waren vorhanden. Die Leukocyten leicht vermehrt, darunter 37 % Lymphocyten.

Später wurde der Kranke im Krankenhause genauer beobachtet, er zeigte keine Augenhintergrundsblutungen, im Magen war keine freie Salzsäure, dagegen eine nicht sehr deutliche flache Resistenz, im Stuhl kein Blut, keine Entozoen.

Auch in diesem Falle waren die morphologischen Veränderungen an den Erythrocyten nicht im Verhältnis zu der starken Verringerung ausgeprägt, die Neigung zu Blutungen fehlte und es wurde daher mit Wahrscheinlichkeit ein Karzinom des Magens diagnostiziert, das sich tatsächlich bei der Obduktion des erst 34 Jahre alten Mannes als flache, fast die ganze Magenschleimhaut durchwuchernde, stellenweise ulcerierte Geschwulst fand.

3. Gastrektasie.

Zustände von Magenerweiterung, mögen dieselben durch ein Hindernis im Pylorusteil oder lediglich durch muskuläre Schwäche bedingt sein, führen in allen einigermaßen ausgesprochenen Fällen zu Kachexie und allgemeinem anämischen Aussehen.

Die Blutbeschaffenheit wird bei diesem Leiden in mehrfacher Richtung alteriert, denn infolge der gestörten Verdauung und verringerten Resorption von Nährstoffen wird der Eiweißgehalt des Blutes vermindert und andererseits kann durch starke Herabsetzung der Wasserresorption, welche nach v. Mering nur in geringem Maße im Magen statthat, das Blut so beträchtlich eingedickt sein, daß die Zählung der roten Blutkörperchen und die Messung des Hb-Gehaltes völlig normale Werte liefern können.

Diese ziemlich klarliegenden Verhältnisse sind schon von Leichtenstern ermittelt und in der beschriebenen Weise gedeutet worden.

Auch Reinert fand normale resp. leicht subnormale Zahlen für Hb und rote Blutkörperchen bei stark abgemagerten Kranken mit Dilatation ventriculi.

Diese Eindickung des Blutes bei Kranken mit Magenektasie wurde von Kußmaul durch Bestimmung der mit Erbrechen und Magenauspumpen nach außen beförderten Flüssigkeitsmenge direkt nachgewiesen, da diese in 24 Stunden entleerten Massen größer waren, als die am gleichen Tage aufgenommene Quantität Flüssigkeit. Kußmaul basierte auf der durch den Wasserverlust des Körpers hervorgerufenen schnellen Austrocknung der Nerven und Muskeln seine Theorie von der Entstehung der Tetanie, welche später teils durch reflektorische, teils durch toxische Einwirkungen erklärt worden ist.

Neuerdings berichtet Zahn aus der v. Liebermeisterschen Klinik in Tübingen ebenfalls über Beobachtungen am Hb-Gehalt des Blutes, der um so höher gefunden wurde, je geringer die Resorption der flüssigen Nahrung und damit auch die Urinausscheidung war.

Literatur.

Albu. Über die Autointoxikationen des Intestinaltraktus. Berlin 1895.

Betz. Über Hydrothionammoniämie. Memorabilien. 1864.

Blindemann. Über Veränderungen des Blutes bei Magenkrankheiten. St. Petersb. med. Wochenschr. 1894. 3. (Referat.)

Bouchut et Dubrisay. Gaz. méd. de Paris. 1878. Nr. 14/15.

Chadbourne. Berl. klin. Wochenschr. 1898. Nr. 2.

Daland u. Sadler. Über das Volumen der r. u. w. Blutk. im Blute des gesunden u. kranken Menschen. Fortschr. d. Med. 1891. Nr. 20.

Eisenlohr. Blut u. Knochenmark bei progr. pernic. Anämie u. bei Magenkarzinom. Dt. Arch. für klin. Med. Bd. 20. 1877. S. 494. — Ibidem. Bd. 45. 1889. S. 352.

Emminghaus. Zwei Fälle von mehrfacher Perforation des Verdauungskanals und H_2S-Gehalt im Urin. Berl. klin. Wochenschr. 1872. Nr. 40.
Escherich. Hydrämische Leukocytose. Berl. klin. Wochenschr. 1884. Nr. 30.
Ewald. Klinik der Verdauungskrankheiten. Berlin 1893. II. S. 194.
Haeberlin, H. Über den Hb-Gehalt des Blutes bei Magenkrebs. Münchener med. Wochenschr. 1888. Nr. 22.
Halle. Prager Zeitschr. f. Heilk. Bd. 4. 1883. S. 198.
Hartung, H. Blutunters. von Krebskranken mit besonderer Berücksichtigung der Verdauungsleukocytose. Wien. klin. Wochenschr. 1895. S. 697.
Haßmann. Zur diagn. Verwertbarkeit der Verdauungsleukocytose. Wiener klin. Wochenschr. 1899. Nr. 27.
Henry. Arch. f. Verdauungskrankheiten. Bd. IV. H. 1.
Hoffmeister. Über Resorption u. Assimilation der Nährstoffe. Arch. f. exp. Path. Bd. 22. 1887.
Hofmann. Die Verdauungsleukocytose bei Carc. ventric. Zeitschr. f. klin. Med. Bd. 33. S. 460.
v. Jez. Wien. med. Wochenschr. 1898. Nr. 14/15.
Jürgensen. Luft im Blute. Klinisches u. Experimentelles. Dt. Arch. f. klin. Med. Bd. 41. H. 6.
Krockiewicz. Arch. f. Verdauungskrankheiten. Bd. VI. H. 1.
Kurpjuweit. Dt. med. Wochenschr. 1903. Nr. 21.
Kußmaul. Zur Lehre von der Tetanie. Berl. klin. Wochenschr. 1872. Nr. 37.
Laache. Die Anämie. 1883.
Laker. Die Bestimmung des Hb-Gehaltes im Blute mittels des v. Fleischlschen Hämometers. Wien. med. Wochenschr. 1886. Nr. 18—20.
Leichtenstern. Unters. über den Hb-Gehalt des Blutes usw. Leipzig 1878.
Malassez. Sur la richesse du sang en globules rouges chez les cancéreux. Progr. méd. Paris 1884. Nr. 28.
Marchetti. Settimana medica. 1898. Nr. 46.
v. Mering. Über die Funktion des Magens. XII. Kongr. f. inn. Med. 1893.
Moleschott. Wien. med. Wochenschr. 1854. Nr. 8.
Mouisset. Etude sur le carcinome de l'estomac. Revue de méd. Paris. 1891.
Müller, Fr. Verhandl. d. Ver. f. inn. Med. 1888. S. 378.
v. Noorden. Lehrb. d. Pathol. d. Stoffwechsels. 1893. S. 461.
Oppenheimer. Über die prakt. Bedeutung der Blutuntersuchung mittels Blutk.-Zähler u. Hämoglobinometer. Dt. med. Wochenschr. 1889. Nr. 42—44.
Osterspey, Jos. Die Blutuntersuchung u. deren Bedeutung bei Magenkrankheiten. Dissert. Berlin 1892.
Patrigeon. Ref. in Virch.-Hirschs Jahresber. 1877. I. S. 235.
Potain. Un cas de leucocythémie. Gaz. des hôp. 1888. Nr. 57.
Quincke u. Daettwyler. Korrespondenzbl. f. Schweiz. Ärzte. 1875. S. 101.
Reinert. Die Zählung der Blutkörperchen. 1891.
Rieder. Beiträge zur Kenntnis d. Leukocytose usw. Leipzig 1892.
Rosenheim. Berl. klin. Wochschr. 1890. Nr. 33.
Schneider, Gottl. Über die morphologischen Verhältnisse des Blutes bei Herzkranken u. bei Karzinom. Dissert. Berlin 1888.
Schneyer. Verdauungsleukocytose bei Ulcus rotundum u. Carcin. ventric. Zeitschr. f. klin. Med. 1895. Bd. 27. S. 475.
Schwingl. Über den Hb-Gehalt u. die Zahl der weißen u. roten Blutk. Zeitschr. Göttingen 1898.

Senator. Über einen Fall von Hydrothionämie u. über Selbstinfektion durch abnorme Verdauungsvorgänge. Berl. klin. Wochenschr. 1884. Nr. 24.
Silbermann, O. Experimentelles und Kritisches zur Lehre vom Ulcus ventriculi rotund. Dt. med. Wochenschr. 1886. Nr. 29.
Sörensen. Undersøgelsen om Antallet af røde og hvide Blodlegemer etc. Kopenhagen 1876.
Strauer. Systemat. Blutunters. bei Schwindsüchtigen und Krebskranken. Dissert. Berlin 1893.
Strauß u. Rohnstein. Die Blutzusammensetzung bei d. versch. Anämien. 1901.
Virchow. 1. Gesammelte Abhandl. zur wissenschaftl. Med. 1856. — 2. Cellularpathologie. Berlin 1871. — 3. Virch. Arch. Bd. 5.
Zahn. Der Hb-Gehalt des Blutes bei Gastrektasie. Dissert. Tübingen 1900.

3. Darm.

Vom Darme aus wird die Blutmischung im wesentlichen durch zwei Faktoren beeinflußt; erstens durch die Resorption der eingeführten Nährstoffe und zweitens durch die sekretorische Tätigkeit der Schleimhaut. Beide Vorgänge können bei der großen Oberfläche der funktionierenden Schleimhaut ganz beträchtliche Schwankungen in der Zusammensetzung des Blutes hervorrufen.

1. Betreffs **der Resorption** ergaben bereits die älteren Versuche von Vierordt, daß nach Mahlzeiten eine Abnahme der Zahl der roten Blutkörperchen eintrat, und Leichtenstern konstatierte im Verlaufe der Tagesschwankungen des Hb-Gehaltes die höchsten Zahlen für Hb vor der Mittagsmahlzeit und die niedrigsten um 4 Uhr, woraus er den naheliegenden Schluß zog, daß durch die Chymusaufsaugung durch den Darm und den vermehrten Chylusabfluß nach dem Blute zu das letztere verdünnt werde.

Dagegen ergaben Untersuchungen von Buntzen und Sörensen, daß während der ersten anderthalb Stunden nach der aus reichlichen festen Massen bestehenden Mahlzeit die Menge der roten Blutkörperchen anstieg, was nach Leichtenstern darauf zurückzuführen ist, daß das Blut unmittelbar nach der Nahrungsaufnahme durch Absonderung der Verdauungssäfte zunächst konzentrierter wird.

Nach Vierordt wird die Gerinnungsfähigkeit des Blutes durch die Nahrungsaufnahme insofern geändert, als die zur Gerinnung nötige Zeit in der dem Mittagessen vorausgehenden Stunde viel kürzer ist, als in der Zeit von 2—3 Stunden nach derselben. Die Nahrungsaufnahme verlangsamt demnach die Gerinnung des Blutes.

In bezug auf das Verhalten des Blutes nach Wasseraufnahme ergaben die älteren Versuche von Nasse, Schulz und besonders von Leichtenstern, welcher eine Patientin in drei aufeinanderfolgenden

Tagen 21,5 Liter destillierten Wassers trinken ließ, keine wesentliche Verdünnung des Blutes. Dagegen beobachtete Buntzen beim Hunde beträchtliches Absinken der Zahl der roten Blutkörperchen um 5,4—12,7% nach reichlicher Wasserzufuhr. Neuerdings hat Schmaltz nachgewiesen, daß nach dem Genusse von 1 Liter physiologischer Kochsalzlösung die Blutdichte innerhalb $^3/_4$ Stunden von 1,0597 auf 1,0574 fiel. Diese Verdünnung ist indessen nur eine vorübergehende und aus diesem Grunde wohl bei den früheren Beobachtungen nicht bemerkt worden. Die ursprüngliche Konzentration des Blutes stellt sich je nach der Schnelligkeit der Ausscheidung des überschüssigen Wassers aus dem Blute in kurzer Frist wieder her, und es haben daher die zuerst erwähnten Beobachtungen ihre volle Bedeutung insofern, als sie zeigen, daß eine dauernde Einwirkung auf die Blutmischung selbst durch wiederholte stärkere Wasserzufuhren nicht ausgeübt wird, das Blut vielmehr die deutliche Tendenz zeigt, sich des Überschusses an Wasser zu entledigen und in sein normales Wassergleichgewicht zurückzukehren.

Ein entgegengesetztes Verhalten zeigt das Blut bei ungenügender Flüssigkeitszufuhr. Die Anwendung der Schrothschen Kuren, welche durch Beschränkung der Wasserzufuhr eine Konzentrationszunahme des Blutes und gesteigerte Aufsaugung von Parenchymsäften zu erzeugen suchten, bedingt in der Tat, wie Jürgensen gezeigt hat, eine Konzentrationszunahme des Blutserum; und auch Leichtenstern fand in einer längere Zeit fortgesetzten Untersuchungsreihe bei Anwendung der Schrothschen Diät eine deutliche Zunahme des Hb-Gehaltes des Blutes, welche mit dem Übergange in die gewöhnliche Diät wieder schwand, um bei erneuter Flüssigkeitsentziehung wiederum zu steigen. Auch hier haben wir es, wie bei der Behinderung der Wasserresorption durch Ösophagus- und Pylorusstrikturen, sowie Magendilatation, mit einer Eindickung des Butes zu tun, welche bei diesen Zuständen immer nur dann eintritt, wenn die Behinderung der Wasseraufnahme eine gewisse Zeit hindurch andauert. Vorübergehende Wasserentziehung übt ebensowenig einen dauernden Einfluß auf die Konzentration des Blutes aus, wie vorübergehend gesteigerte Wasserzufuhr. Das Blut stellt vielmehr unter diesen Bedingungen sein Wassergleichgewicht durch Anziehung von Flüssigkeit aus den Geweben wieder her, wie man das sehr deutlich an den Zahlen der Leichtensternschen Tabelle verfolgen kann, welche zeigen, daß nach Einleitung der Schrothschen Kur immer erst mehrere Tage vergehen, bis das Blut deutlich konzentrierter wird, wogegen die Rückkehr zur normalen Konzentration bei dem Einsetzen der gewöhnlichen Diät schneller, d. h. nach einem Tage, erfolgt.

Betreffs der Resorption toxischer Substanzen und ihres Einflusses auf das Blut ist auf S. 316 das Nötige mitgeteilt. Ebenso sind die Veränderungen der Leukocyten nach Nahrungsaufnahme bei Besprechung der Verdauungsleukocytose ausführlich behandelt worden, worauf hiermit, um Wiederholungen zu vermeiden, verwiesen wird.

2. **Die Sekretion des Darmes** kann in einfacher Weise durch Vermehrung der Flüssigkeitsabscheidung gesteigert sein, wie bei unkomplizierten Diarrhöen oder nach Anwendung der meisten Abführmittel. Bei schwereren Zuständen können Transsudationen in den Darm stattfinden, deren höchste Potenz wir in den Choleraentleerungen ausgesprochen finden; und endlich kann ein starker Eiweißverlust mit dem Sekret der erkrankten Darmschleimhaut erfolgen bei dysenterischen Prozessen. Die Einwirkungen, welche diese Prozesse auf die Zusammensetzung des Blutes ausüben, sollen im folgenden besprochen werden.

Abführmittel. Der seit dem Anfange des vorigen Jahrhunderts bis heute fortgeführte Streit über die Wirkungsweise der Abführmittel hat eine Anzahl interessanter Blutuntersuchungen gezeitigt, welche zur Klärung der hier vorliegenden Frage herangezogen wurden. Die zuerst von Poisseuil (1839) aufgestellte sog. endosmotische Theorie führte die Wirkung der abführenden Mittelsalze darauf zurück, daß eine die Konzentration des Blutserum übersteigende Salzlösung im Darme einen Übertritt von Wasser aus dem Blute nach den Gesetzen der Endosmose veranlasse, wodurch der Wassergehalt des Darminhaltes vermehrt und die purgierende Wirkung veranlaßt werde. Daß diese Verflüssigung der Ingesta die alleinige Ursache der purgierenden Wirkung sei, wurde schon bald nach dem Bekanntwerden der Theorie von Poisseuil durch Cl. Bernard, Aubert u. a. in Frage gezogen und wird heute wohl von niemand mehr angenommen. Auch an der Erklärung durch einfache Diffusionsvorgänge kann man seit der genauen Erforschung der histologischen Beschaffenheit der Darmschleimhaut nicht mehr festhalten, und C. Schmidt, dessen mehrfach zu erwähnende Untersuchungen auf diesem Gebiete geradezu grundlegend gewesen sind, nahm infolgedessen eine Transsudation durch die Kapillaren der Darmschleimhaut als Folge der abführenden Salze an. Diese Ansicht ist von Radziejewsky besonders angegriffen, indes von der Autorität Hoppe-Seylers gestützt worden, während Matthew Hay in seinen Experimenten neben einer leichten Anregung der Peristaltik lediglich eine Vermehrung der Sekretion im Verdauungskanal, entsprechend der Konzentration der Lösung und eine Verhinderung der Absorption der abgesonderten Flüssigkeit infolge der geringen Diffusionsfähigkeit des Salzes annimmt. Auch heute noch herrscht keine einheitliche Auf-

fassung unter den Pharmakologen betreffs der Wirkungsweise der meisten Laxantia, speziell der Salina; die Blutuntersuchungen können hier vielleicht einiges zur Klärung der Streitfrage beitragen.

Zuerst wies Brouardel eine Vermehrung der roten Blutkörperchen nach diarrhöischer Stuhlentleerung infolge von Krotonöl, Jalape, Salzen usw. nach: doch sind diese Versuche, worauf M. Hay hinweist, wegen verschiedener Fehlerquellen nicht einwandsfrei. In sorgfältiger Weise wurde das Blut nach der Anwendung saliner Abführmittel von M. Hay beobachtet, dessen umfassender Arbeit über „The Action of saline Cathartics" ich die folgenden Daten entnehme.

Die Untersuchungen ergaben, daß nach Eingabe von schwefelsaurem Natron beträchtliche Eindickungen des Blutes eintraten. Z. B.: 33 Jahre alter Mann zeigt

um	3	Uhr	25	Min.	4,850	Mill.	r.	Blutk.	
„	3	„	38	„	5,025	„	„	„	derselbe erhält 21,3 g schwefelsaures Natron in 85 ccm Wasser
„	3	„	40	„	—	„	„	„	
„	4	„	15	„	6,54	„	„	„	
„	4	„	55	„	6,79	„	„	„	
„	5	„	20	„	6,61	„	„	„	
„	6	„	—	„	5,71	„	„	„	
„	6	„	45	„	5,74	„	„	„	
„	7	„	40	„	4,93	„	„	„	

Derartige konzentrierte Gaben von Glaubersalz entziehen also in kurzer Frist dem Blute beträchtliche Mengen von Flüssigkeit, welche jedoch bald aus den Gewebsflüssigkeiten wieder ersetzt werden, so daß im vorliegenden Falle die starke Eindickung nach etwa vier Stunden wieder völlig ausgeglichen war.

Anders verhält es sich nach M. Hay, wenn das Abführsalz in größeren Mengen Wassers gelöst gegeben wird. Es tritt alsdann nur ein geringer Zuwachs an Flüssigkeit ein; die Einwirkung auf das Blut ist demnach nur eine sehr geringe, trotzdem die abführende Wirkung schnell eintritt. Die Flüssigkeitsmenge also, welche in den Darm abgeschieden wird, ist um so größer, je konzentrierter die Lösung ist.

Noch ein Faktum ist aus diesen interessanten Experimenten hervorzuheben, nämlich, daß die purgierende Wirkung ebenso wie die Einwirkung auf das Blut auch bei Eingaben von konzentrierten Abführsalzen ausbleibt, wenn durch vorhergegangene Wasser- und Nahrungsentziehung das Blut arm an Wasser geworden ist. Es zeigt sich demnach aus diesen Versuchen M. Hays, welche teils an Menschen, teils an Tieren ausgeführt wurden, daß die Wirkungen konzentrierter Lösungen von Abführsalzen geradezu an ein gewisses Quantum disponiblen Wassers im Blute und in den Geweben gebunden sind.

Eigene Untersuchungen an Tieren und Menschen mit Glaubersalz und Bittersalz haben mir ganz gleichartige Resultate ergeben.

Ein 20jähriges Mädchen erhielt um 10 Uhr 55 Min. 15 g Magnesia sulphurica mit 50 ccm Wasser. Das Blut zeigte vorher spez. Gewicht von 1050,5;

um	10	Uhr	58	Min.	1050,1	spez.	Gewicht
„	11	„	3	„	1050,5	„	„
„	11	„	20	„	1050,8	„	„
„	11	„	40	„	1053,9	„	„
„	12	„	—	„	1052,6	„	„
„	12	„	30	„	1052,6	„	„
„	1	„	—	„	1052,6	„	„
„	1	„	45	„	1051,6	„	„

Untersuchungen, welche ich über die Einwirkung innerlich verabreichter konzentrierter Kochsalzgaben auf das Blut anstellte, ergaben insofern ein anderes Resultat, als die Eindickung des Blutes schneller erfolgte und einen viel höheren Grad erreichte, als bei Glaubersalz, aber auch sehr viel schneller wieder zurückging.

Ein 20jähriger Mann zeigte, nachdem er 15 g Kochsalz in wenig Wasser bei fast leerem Magen getrunken hatte, schon nach 20 Minuten eine Steigerung des spezifischen Gewichtes des Blutes von 1050 auf 1060 und nach einer weiteren Stunde bereits wieder ein Absinken bis ein wenig unter den anfänglichen Normalwert.

Auch bei meinen Untersuchungen zeigte sich die Erscheinung, daß die bluteindickende Wirkung der Salze ganz oder fast vollständig aufgehoben wird, wenn Magen und Darm mit Inhalt gefüllt sind. Die schnell vorübergehende Wirkung des Kochsalzes stimmt mit den sonstigen Beobachtungen insofern vollständig überein, als die meisten Menschen kurze Frist nach der Einnahme von konzentrierten Kochsalzgaben ein lebhaftes Kollern und eventuell Plätschern als Zeichen der schnell angesammelten Flüssigkeit im Darme wahrnehmen, daß indes eine abführende Wirkung nach Kochsalz in der Regel nicht eintritt, weil das leicht diffusible Kochsalz schnell wieder vom Darme resorbiert und durch die Nieren zur Abscheidung gebracht wird.

Nebenbei sei hier darauf hingewiesen, daß in der schnell eintretenden Eindickung des Blutes nach konzentrierter Kochsalzeinnahme, verbunden mit einer schneller eintretenden Gerinnbarkeit des Blutes, wahrscheinlich die günstige Wirkung zu suchen ist, welche das Kochsalz als Hausmittel gegen Lungenblutungen besitzt, ein Effekt, der für gewöhnlich auf die nauseöse Wirkung und Herabsetzung des Blutdruckes bezogen zu werden pflegt, wogegen zu bemerken ist, daß viele Menschen nach dem Genuß von Kochsalz durchaus keine Übelkeit verspüren.

Auch einfache diarrhoische Stuhlentleerungen, z. B. infolge

von Erkältungen, bewirken eine bald vorübergehende Eindickung des Blutes, welche jedenfalls in derselben Weise zustande kommt, wie die durch Abführmittel verursachte.

Cholera-Diarrhöen. Gegenüber diesen schnell vorübergehenden Zuständen von Bluteindickung bedingen die profusen Diarrhöen Cholerakranker einen mehr persistenten ausgesprochenen Zustand von Wasserverarmung des Blutes. Die teerartige Konsistenz des Blutes in den schwersten Stadien der Erkrankung, der stockende Blutfluß selbst nach Durchschneidung von Arterien (Dieffenbach) sind, wenn man so sagen darf, ein makroskopischer Anhaltepunkt für die Wasserverarmung des Blutes.

Um eine Anschauung über die Veränderungen des Blutes infolge der Cholera-Diarrhöen zu gewinnen, sind wir noch heute auf die klassischen Untersuchungen C. Schmidts angewiesen, welche in der Dorpater Epidemie zu Ende der 40er Jahre ausgeführt wurden und durch ihre Vielseitigkeit eine wahre Fundgrube interessanter chemischer und physikalischer Daten bilden. Diese Untersuchungen wurden am Aderlaßblute ausgeführt, und wenn die hier gefundenen Zahlen keine besonders starken Eindickungszustände zeigen, so muß man wohl von vornherein berücksichtigen, daß die Patienten, welche durch Aderlaß noch genügende Blutmengen für die Analysen lieferten, sich eben noch nicht in den Stadien der höchsten Wasserverarmung befanden. Die Einwirkung der Choleradiarrhöen auf die Zusammensetzung des Blutes im allgemeinen scheint mir am klarsten aus der nachfolgenden Tabelle hervorzugehen, welche ich aus den Zahlenergebnissen von Schmidt zusammengestellt habe.

		Dichtigkeit		
		des Blutes	der Blutzellen	des Serum
I.	Normal. männl. Individuum 25 Jahr	1,0599	1,0886	1,0292
II.	„ weibl. „ 30 „	1,0503	1,0883	1,0261
III.	Cholera-Höhestadium weibl.	1,0602	1,0927	1,0286
IV.	„ „ männl.	1,0670	1,0955	1,0334
V.	„ „ weibl.	1,0656	1,0913	1,0329
VI.	„ „ weibl.	1,0609	1,0961	1,0309
VII.	„ „ (71 Jahre) männl.	1,0712	**1,1027**	**1,0470**
VIII.	„ „ männl.	1,0728	**1,1025**	**1,0415**

Betrachtet man die Zahlen des spezifischen Gewichtes des ganzen Blutes allein, so sieht man, daß die Eindickung desselben in zwei Fällen (III und IV) verhältnismäßig gering, in den anderen dagegen deutlich, wenn auch keineswegs in exzessiver Weise ausgesprochen ist. Eine Übersicht über die Zahlen des Serum zeigt weiter, daß in Fall IV

und V der Wassergehalt desselben mäßig, in Fall VII und VIII dagegen in ganz enormer Weise verringert ist; man könnte also zunächst denken, daß das Blut lediglich durch Wasseraustritt aus dem Plasma eingedickt sei. Diese Annahme wird aber hinfällig, wenn man drittens die mittlere Kolumne der Blutzellen-Dichte in Betracht zieht, welche bei den Cholerakranken ebenfalls eine konstante Zunahme, bei Fall VII und VIII eine starke Erhöhung zeigt.

Es ergibt sich hieraus zunächst der Schluß, welcher sich uns auch unter anderen Verhältnissen aufgedrängt hat, nämlich, daß die Substanz der roten Blutkörperchen von den stärkeren Flüssigkeitsschwankungen im Organismus nicht unberührt bleibt, daß vielmehr auch die Zellen wasserärmer werden. Weiter aber ergibt eine einfache Berechnung nach den auf S. 51 erörterten Prinzipien, daß das prozentische Verhältnis der beiden wesentlichen Blutbestandteile — der Zellen und des Serum — sich nicht sehr stark von der Norm entfernt hat, daß keine beträchtliche Verminderung der absoluten Serummenge eingetreten ist, dieselbe vielmehr auch bei den Fällen starker Eindickung ca. 48% beträgt.

Diese Erhöhung aller drei Ziffernwerte zeigt also, daß hier eine Einengung des Blutes in allen Bestandteilen vorliegt, und gerade die relativ große Menge des eingedickten Serum erklärt uns, weshalb das Blut nicht in toto stärker eingedickt ist.

Daß die Eindickung des Serum infolge der Choleradiarrhöen zu noch viel stärkerer Erhöhung des spezifischen Gewichts führen kann, als in den Fällen von C. Schmidt, zeigen die Ergebnisse älterer Autoren, welche Schmidt selbst zitiert. Die angeführte Tabelle von Thompson veranschaulicht ferner, wenn anders man die Methodik als einigermaßen zuverlässig ansehen kann, daß die vom Blutkuchen abgeschiedene Quantität Serum in schweren Fällen beträchtlich verringert sein kann, daß also hier auch ein Zustand von wahrer Oligoplasmie eintreten kann, welcher — wie gezeigt — bei den Schmidtschen Fällen anscheinend nicht vorhanden war.

Aus der älteren, bei Schmidt zitierten Literatur sei zunächst Hermann erwähnt, welcher schon 1830 die Dichte des Serum bis 1036 gesteigert fand. Ebenso fand Wittstock bei

	Dichte des Serum	Feste Bestandteile des Serum
1. Cholerakranken	1,0385	12,75 %
2. „	1,0447	16,50 „
3. „	1,041	14,5 „
4. „	1,043	15,5 „

Eine abgekürzte Tabelle über die Zahlen Thompsons bei Cholerakranken ergibt:

	100 Teile Blut zerfallen in		Dichte des Serum	1000 Teile Serum enthalten		
	Serum	Blutkörp.		Wasser	Eiweiß usw.	Salze
I.	32,34	67,66	1,0446	839,5	150,15	10,35
II.	32,00	68,00	1,0443	839,6	150,06	10,34
III.	38,42	61,58	1,0520	811,7	176,15	12,15
IV.	35,66	64,33	1,0550	811,0	176,81	12,19
V.	27,59	72,41	1,0570	808,2	179,43	12,37

Schließlich sei zur Veranschaulichung der chemischen Veränderungen des Blutes eine nach den Zahlen von C. Schmidt durch Biernacki aufgestellte Tabelle in abgekürzter Form reproduziert.

Krankheitsfall	Trocken-rückstand	Cl	P_2O_5	K_2O	Na_2O	Phosphorsaure Ca Mg
Normal (C. Schmidt)	21,02	0,262	0,0766	0,173	0,190	0,0392—0.0278
„ (Biernacki M.)	22,3	0,283	0,0729	0,174	0,210	
„ (Biernacki W.)	23,3	0,267		0,157	0,200	
Cholera I	25,26	0,228	0,0314	0,103	0,158	0,0317—0,0964
„ II	23,91	—	—	—	—	—
„ III	24,29	0,258	0,0887	0,224	0,140	0,0736
„ IV	25,87	0,222	0,0746	0,203	0,149	0,0459—0,0468
„ V	21,94	0,221	0,0612	0,166	0,172	—
„ VI	23,90	0,195	0,0809	0,184	0,111	0,0858
„ VII	21,38	—	—	—	—	—

Nach C. Schmidt charakterisiert sich der Vorgang im Darmrohre dabei in folgender Weise: „Im Momente des Anfalls transsudieren Wasser und Salze im Verhältnis von 1000:4 die Kapillarwand, die Intercellularflüssigkeit (Plasma), eines Teiles ihres Wassergehaltes beraubt, entzieht denselben rückwirkend der Blutzelle, in beiden erscheinen die Salze absolut vermehrt, relativ zur organischen Substanz vermindert. Bei mangelndem Wiederersatz von außen sinkt der Salzgehalt, der Transsudationsdauer entsprechend, immer mehr, die den Funktionen der Zelle entbehrlicheren Chlorverbindungen der Alkalien treten als Diffusionsäquivalente der aus der Intercellularflüssigkeit nach außen transsudierten in letztere über, der relative Gehalt an Phosphaten und Kaliumverbindungen in der vorhandenen Salzmenge steigert sich, der Transsudationsdauer entsprechend, auf Kosten des vorzugsweise ausgeworfenen Chlornatriums."

Biernacki hat in jüngster Zeit darauf aufmerksam gemacht, daß die Verarmung an Wasser bei der Cholera in erster Linie die Gewebe

betreffe, aus welchen das Blut bis zu einem gewissen Maße seine Wasserverluste wieder ergänze. Diese Trockenheit der Gewebe ist bekanntlich schon von Buhl u. a. bei Choleraleichen beschrieben worden, ich glaube aber, daß aus den erwähnten älteren Literaturangaben mit großer Deutlichkeit ein inniger Zusammenhang der Blutmischung mit den Wasserverlusten hervorgeht, und daß auch hier die Bluteindickung lediglich eine Teilerscheinung der allgemeinen Wasserverarmung der Organe bildet. Daß nicht jeder Cholerakranke eine Zunahme der Blutkonzentration aufzuweisen braucht, ist selbstverständlich, da der Wasserverlust bei manchen Fällen ein geringer und die Wasseraufnahme zur Deckung des Verlustes durchaus zureichend sein kann.

Ob die Bluteindickung bei Cholerakranken lediglich eine Folge des vermehrten Wasseraustrittes ist, oder ob die Resorption von Stoffwechselprodukten der Cholerabazillen einen Anteil an dieser Wirkung hat, ist noch zu entscheiden. Ich fand in Tierversuchen bei intravenöser Injektion älterer, teils steriler, teils lebender Cholerabazillen-Bouillonkulturen regelmäßig beträchtliche Steigerungen der Blutdichte. Die sonstigen Veränderungen des Cholerablutes s. bei Infektionskrankheiten.

Dysenterische Diarrhöen. Wesentlich anders als die bisher besprochenen diarrhöischen Zustände, welche zu starken Verlusten an Wasser und Salzen führen, wirken die dysenterischen Darmentleerungen auf das Blut. Auch hier sind die Untersuchungen von C. Schmidt grundlegend, welcher bei einem Mädchen mit Ruhrerkrankung fand:

	Spezifisches Gewicht		
	des Blutes	der Blutzellen	des Serum
am 11. Tage	1,0495	1,0854	1,0241
und am 14. Tage . . .	1,0486	1,0855	1,0237

Dabei zeigten die unorganischen Bestandteile eine leichte Vermehrung, und es werden demnach zufolge Schmidt bei der Ruhr bedeutend größere Mengen von Albuminaten ausgeschieden, als bei Diarrhöen in der Cholera und nach Laxantien, dagegen findet betreffs der Salze das Umgekehrte statt.

Bemerkenswert ist meines Erachtens an diesen Zahlen besonders noch der normale Wert für die Dichte der Blutzellen, welcher auch durch das Fortschreiten des Ruhrprozesses nicht geändert wurde. Es findet hier also, wo kein vermehrter Austritt von Salzen aus dem Blute vorliegt, sondern stark eiweißhaltige Flüssigkeit transsudiert, keine Wasserentziehung der roten Blutkörperchen statt.

Eigene Untersuchungen bei einer 40jährigen Frau, welche schon seit Jahren an chronischer Dysenterie litt und hochgradig anämisch geworden war, ergaben:

	Rote Blutkörperchen	Weiße Blutkörperchen	Trocken-substanz des Blutes	Trocken-substanz des Serum
am 7. Juni 1894 . . .	1,9 Mill.	spärlich	15,02 %	5,70 %
am 14. Juni 1894 . . .	1,88 „	„	15,8 „	6,0 „

Ein Stoffwechselversuch, welchen ich bei dieser Kranken während 8 Tagen anstellte, ergab betreffs der Stickstoff-Einfuhr und -Ausgabe, daß bei einem konstanten Gehalt von ca. 10 g N in der täglichen Nahrung die Ausscheidung im Urin zwischen 4,5 und 6,75 g pro die schwankte, während mit dem Stuhl ca. 3 g entleert wurden, so daß neben einem leichten N-Ansatze ein verhältnismäßig außerordentlich großer Prozentsatz (30—40 %) im Stuhlgang entleert wurde.

Eine zweite Kranke, ebenfalls mit chronischer Dysenterie behaftet, zeigte im Venenblute 3,2 Mill. r. Blutk., 14,9 % Trockensubstanz des Blutes, 8,88 % Trockensubstanz des Serum.

Besonders im ersten Falle ist der Eiweißgehalt des Serum in ganz ungewöhnlichem Maße verringert; es bietet also das Blut Dysenterischer ziemlich entgegengesetze Verhältnisse gegenüber einfachen wässerigen Diarrhöen.

Diarrhöen im Kindesalter. Schlesinger fand bei schweren Fällen von Pädatrophie und Gastroenteritis zunächst im akuten Stadium Abnahme der Erythrocyten und des Hämoglobins, später Zunahme infolge von Eindickung des Blutes.

Interessant ist nach diesem Autor das Verhalten der Leukocyten, welche bei einer Pädatrophie vermindert, dagegen bei Enteritis stark vermehrt sind. Es handelt sich hierbei um Lymphocytosen, wahrscheinlich entstanden durch die Reizung der ausgedehnten lymphatischen Apparate des Darmes.

Literatur.

Aubert. Zeitschr. f. ration. Med. Bd. 1. 1851. S. 93.
Bernard, Cl. Substances toxiques et médicamenteuses. 1857. S. 69.
Biernacki, E. Blutbefunde bei der asiatischen Cholera. Dt. med. Wochenschr. 1895. Nr. 48.
Brouardel. L'union médicale. Vol. XXII. 1876. Nr. 110.
Buntzen. Om Ernäringens og Blodtabets Inflydelse paa Blodet. Kjøbenhavn 1879.
Brunton, Lauder. Handbuch der allg. Pharmakol. u. Therapie. Deutsch v. Zechmeister. Leipzig 1893. S. 437.
Grawitz, E. Klinisch-experimentelle Blutunters. Zeitschr. f. klin. Med. Bd. XXII. 1893. H. 4/5.
Hay, Mathew. The action of saline cathartics. Journ. of anatomy and physiology. Vol. XVI. 1882. S. 430.
Hoppe-Seyler. Physiolog. Chemie. 1878. T. II. S. 275.

Jürgensen, Th. Über das Sehrothsche Heilverfahren. Dt. Arch. f. klin. Med. Bd. I. 1866. S. 196.
Leichtenstern. Unters. über den Hb-Gehalt des Blutes. Leipzig 1878.
Nasse. Über den Einfluß der Nahrung auf das Blut. Marburg 1850.
Radziejewski. Zur physiolog. Wirkung der Abführmittel. Du Bois-Reymonds Arch. 1870. H. 1.
Schlesinger. Anämie u. Leukoeytose bei Pädatrophie und Gastroenteritis. Arch f. Kinderheilk. Bd. 37. H. 5/6.
Schmaltz, R. Verhandl. d. X. Kongr. f. inn. Med. 1891 und Dt. med. Wochenschr. 1891. S. 16.
Schmidt, Carl. Charakteristik der epidemischen Cholera gegenüber verwandten Transsudationszuständen. Leipzig u. Mitau 1850.
Schultz. Hufelands Journal. 1838. H. 4.
Sörensen s. S. 457.
Vierordt, K. Arch. f. physiol. Heilk. Bd. XI. 1852. H. 1—5.

4. Leber.

A. Allgemeines.

Die Leber spielt — wie schon oben erwähnt — unter physiologischen Verhältnissen eine besonders wichtige Rolle in den Schicksalen des Blutes dadurch, daß sie in gewissen Zeiten des embryonalen Lebens die Bildung von Blutzellen übernimmt, die sie dagegen im extrauterinen Leben nur unter pathologischen Verhältnissen anscheinend in seltenen Fällen wieder zu leisten vermag. Wichtiger ist die weitere Rolle, welche die Leber unausgesetzt als Stätte des Zugrundegehens der roten Blutzellen spielt, und zwar besteht diese Funktion der Leber darin, daß das Hb der zerfallenden roten Blutkörperchen in Gallenfarbstoff umgewandelt und mit der Galle ausgeschieden wird, wobei nach Stadelmann die Leberzellen als diejenigen Elemente anzusehen sind, in welchen die Umprägung des Blutfarbstoffes in Bilirubin sich vollzieht.

Man muß annehmen, daß täglich unter physiologischen Verhältnissen eine gewisse Menge von roten Blutkörperchen in der Leber zugrunde geht und zur Bildung von Gallenfarbstoff dient, bei vielen pathothologischen Zuständen aber kann das Angebot von Hb die physiologischen Grenzen beträchtlich überschreiten und zu verschiedensten Folgeerscheinungen führen.

Eine solche vermehrte Hb-Umwandlung kommt in der Leber der Hauptsache nach durch folgende Faktoren zustande:

1. Kann durch Blutgifte verschiedenster Herkunft, ferner durch die Anwesenheit von lebenden Mikroorganismen im Blute (Malaria-Parasiten, Rekurrensspirillen usw.), außerdem auch durch unbekannte Einflüsse,

Degeneration und Zerfall von roten Blutkörperchen innerhalb der Blutgefäße im zirkulierenden Blutstrom eintreten und das Hb gelöst im Blute kreisen — Hämoglobinämie. Dieses gelöste Hb wird, falls es nicht in zu großen Quantitäten im Blute vorhanden ist, in erster Linie in der Leber umgewandelt und ausgeschieden.

2. Kann wahrscheinlich infolge mangelhafter Konstitution der roten Blutkörperchen ein abnorm starker Zerfall derselben in der Leber eintreten, wie man es für manche Formen von Anämie, besonders in vorgeschrittenen Stadien, annehmen muß, oder es kann die Resistenz der roten Blutkörperchen durch mancherlei Einflüsse, z. B. CO_2-Überladung des Blutes herabgesetzt sein, so daß das Hb abnorm lose an das Stroma gebunden erscheint.

3. Ist durch Untersuchungen von W. Hunter die Möglichkeit nahegerückt, daß eine lokalisierte Degeneration von roten Blutkörperchen in der Pfortader stattfindet, wahrscheinlich hervorgerufen durch Einwirkung toxischer, vom Intestinaltraktus aus resorbierter Stoffe, welche somit zur Erklärung mancher Formen von schwerer Anämie dienen können.

Welche Faktoren im Einzelfalle den vermehrten Zerfall der roten Blutkörperchen bewirken, läßt sich bei einigen wenigen Vergiftungen mit ziemlicher Sicherheit entscheiden, in der Mehrzahl der Fälle dagegen ist es durchaus unsicher, ob die Auflösung der roten Blutkörperchen innerhalb der Zirkulation geschieht, oder ob sie durch die infolge chemischer Alteration krankhaft funktionierenden Leberzellen bewirkt wird.

Als Folge des erhöhten Zerfalls von roten Blutkörperchen tritt — wie wir aus den Arbeiten von Naunyn, Stadelmann, Afanassiew u. a. wissen — eine Vermehrung des Gallenfarbstoffes — Pleiochromie — auf, welche zu einer Eindickung der Galle, Zähflüssigkeit derselben und daher Stagnation mit Resorption von Gallenfarbstoff, mit anderen Worten zur Entwicklung von Icterus führen kann.

Diese Form des Icterus, welche demnach in erster Linie auf einer vermehrten Zerstörung von roten Blutkörperchen beruht, wurde früher als „hämatogener“ Icterus bezeichnet, während man jetzt nach den Untersuchungen der erwähnten und anderer Autoren auch bei dieser Form als Übertrittsstelle des Gallenfarbstoffes und anderer Bestandteile der Galle in die Zirkulation lediglich die Leber anzusehen hat, in welcher die Resorption durch die Lymphbahnen der Gallengänge und demnächst weiter in das Blut erfolgt. Es ist also auch der durch hämolytische Vorgänge entstandene Icterus ebenso ein hepatogener, wie der Stauungsicterus bei Verschluß des ductus choledochus.

Einwirkung der Galle auf das Blut. Experimentelles. Der Übertritt von Galle in das Blut hat die Aufmerksamkeit der Ärzte zu allen Zeiten gefesselt, er spielte besonders in der Krasenlehre der alten Ärzte eine wichtige Rolle, und die Lehre Galens, daß die gallige Dyskrasie des Blutes als die Ursache der meisten chronischen und akuten Krankheiten anzusehen sei, beherrschte durch Jahrhunderte die Anschauung der Ärzte.

Später änderte sich die Auffassung über die Wirksamkeit des Gallenübertrittes in das Blut vollständig, da aus Tierexperimenten (Bouisson, Henle) hervorzugehen schien, daß direkte Einführung von Galle in die Blutbahn nur leichte, vorübergehende Störungen bewirke.

Demgegenüber wies zum ersten Male Hünefeld (1840) die prinzipiell wichtige Tatsache nach, daß der Galle eine Blutkörperchen zerstörende Wirkung innewohnt, womit der erste positive Beweis für eine Giftwirkung der Galle im Organismus festgestellt wurde.

Später ermittelte dann v. Dusch durch getrennte Untersuchung der einzelnen Gallenbestandteile, daß die Giftwirkung der Galle an die Gallensäuren gebunden sei, und daß speziell die Auflösung der roten Blutkörperchen eben durch diese Wirkung hervorgerufen werde.

Trotz des lebhaften Widerspruches, welchen diese Anschauung durch Frerichs erfuhr, befestigte sich durch die experimentellen Ergebnisse der Arbeiten von Röhrig, Landois, Traube, Huppert, Leyden, Schack, Feltz und Ritter die Lehre von der Giftwirkung der gallensauren Salze, auf deren Anwesenheit in der Zirkulation man heute alle die verschiedenen krankhaften Störungen zurückführt, welche von seiten des Nervensystems, der Herztätigkeit, Nierenfunktion usw. beim Bestehen eines Icterus in die Erscheinung treten.

Es liegt nicht im Rahmen dieses Buches, die Wirkung der Gallensäuren auf die einzelnen Organe näher zu besprechen; es handelt sich hier vielmehr lediglich um die Einwirkung derselben auf die Zusammensetzung des Blutes. Die Giftwirkung betrifft erstens die roten Blutkörperchen, welche, wie schon erwähnt, durch die gallensauren Salze aufgelöst werden; und zwar hat Rywosch ermittelt, daß die gallensauren Salze ihre auflösende Kraft auf die Blutkörperchen nicht bloß dem Gehalt an Cholsäure verdanken, sondern daß diese Kraft auch den gepaarten Säuren innewohnt. Das taurocholsaure Natron löst drei- bis viermal stärker als das cholsaure, das glykocholsaure dagegen viermal schwächer als letzteres. Nach der Tabelle von Rywosch löst:

chenocholsaures	Natron	die	r.	Bl.	noch	bei	einer	Konzentration	des	Giftes	von	1 : 700
taurocholsaures	„	„	„	„	„	„	„	„	„	„	„	1 : 600
choloidinsaures	„	„	„	„	„	„	„	„	„	„	„	1 : 500
cholsaures	„	„	„	„	„	„	„	„	„	„	„	1 : 200
hyocholsaures	„	„	„	„	„	„	„	„	„	„	„	1 : 200
glykocholsaures	„	„	„	„	„	„	„	„	„	„	„	1 : 50

Bei dem Akte der Auflösung verlieren die Blutkörperchen der Säugetiere zuerst ihre zentrale Depression, an deren Stelle eine nabelartige Einziehung entsteht; der gebildete Trichter wird enger und schließt sich, darauf erfolgt eine vollständige Auflösung (L. Hermann und Rywosch).

Nach v. Limbeck findet sich bei Einwirkung von gallensauren Salzen die Resistenz der roten Blutkörperchen verstärkt und zwar weil, wie der genannte Autor annimmt, die weniger resistenten roten Blutkörperchen durch die Auflösung zugrunde gehen.

Eine **Einwirkung der Galle auf das Gesamtblut** konnte ich bei zahlreichen Tierexperimenten durch Messung des spez. Gewichts des Blutes beobachten, und zwar fand ich, daß nach intravenöser Einspritzung von frischer Galle oder Natron choleïnicum das spez. Gewicht des Blutes um ein Beträchtliches zunahm, so daß die Annahme nahe liegt, daß die Anwesenheit von Galle im Blute einen bluteindickenden Einfluß durch Übertritt von Flüssigkeit aus den Blutgefäßen in die Lymphspalten der Gewebe ausübt, ähnlich wie die von Haidenhain geprüften Stoffe der Gruppe des Krebsmuskelextrakts, des Pepton u. a. Lymphagoga.

Des weiteren ist hier die Beobachtung von v. Limbek zu erwähnen, welcher die natürliche Hyperisotonie des Serum bei cholämischen Zuständen mitunter niedriger fand, als im normalen Blute.

Als Wirkung auf das Spektrum des Blutes führt Rywosch an, daß konzentrierte Lösungen der gallensauren Salze die Reduktion des Oxyhämoglobin beschleunigen.

Nach demselben Autor wirken das taurocholsaure und chenocholsaure Natron bei einer Konzentration dieser Substanzen von 1 : 500 im Blute beschleunigend auf die Blutgerinnung ein, heben dagegen bei einer Konzentration von 1 : 250 die Gerinnung des Blutes vollständig auf.

Nach Experimenten von Nolf, sowie von Doyon und Kareff hebt die Exstirpation der Leber die Gerinnungsfähigkeit des Blutes auf. Nolf erklärt diese Erscheinung so, daß beim fleischfressenden Tiere kleine Mengen von Propepton und Pepton durch die Darmwand in das Blut gelangen und durch Bildung eines „Fibrinolysins“ die Gerinnung aufheben. Beim Gesunden nun soll die Leber ein „Antithrombin“ produzieren, welches die Wirkung des Fibrinolysins aufhebt und bei dessen Fortfall infolge von Exstirpation der Leber die

Gerinnung ausbleibt. Diese Wirkung der Exstirpation der Leber auf das Blut tritt nicht ein bei Hunden, welche 2—3 Tage vorher gehungert haben.

Im Gegensatz zu den Gallensäuren ist die Anwesenheit von **Gallenfarbstoff** im Blute im allgemeinen als unschädlich anzusehen, indes ist besonders früher, aber auch noch in jüngster Zeit von manchen Seiten darauf aufmerksam gemacht worden, daß Gallenfarbstoff im Blute giftige Wirkungen auf den Organismus haben soll, und besonders de Bruin fand bei intravenösen Injektionen von 190 mg Bilirubin pro Kilo Körpergewicht beträchtlich stärkere Giftwirkung, als infolge von Injektionen gallensaurer Salze. Diese eigentümliche Giftwirkung ist von Rywosch mit Sicherheit als Wirkung überschüssiger Natronlauge ermittelt worden, welche als Lösungsmittel für das Bilirubin bei den Versuchen de Bruins und anderer Autoren diente. Leichte Giftwirkungen konnte im übrigen auch Rywosch bei Injektionen von Bilirubin nachweisen, indessen, was uns hier speziell interessiert, keinerlei toxische Einwirkung auf das Blut. Eigene Versuche haben mir ergeben, daß auch die Mischungsverhältnisse im allgemeinen (spez. Gewicht des Blutes) durch Injektionen von Bilirubin bei Tieren nicht geändert werden.

Eine Zeitlang spielte auch die Anwesenheit von Cholestearinmengen im Blute, die bei manchen Formen von Icterus auftreten sollten, eine gewisse Rolle in der Pathologie, insofern man in solchen Zuständen von „Cholesterämie“ die Ursache der cholämischen Intoxikation sah. Diese besonders von Flint und Kolomann Müller verfochtene Ansicht ist vollständig verlassen worden, seitdem man erkannt hat, daß das Lösungsmittel des Cholestearin, welches Kolomann Müller zu seinen Tierversuchen benutzte, nämlich das Glycerin, an und für sich giftige Eigenschaften im Blute ausübt.

B. Spezielles.

Veränderungen des Blutes bei Icterus.

Man muß bei icterischen Zuständen unterscheiden zwischen:

1. **leichten und mittelschweren Fällen,** bei welchen wohl die Wirkungen des Bilirubin und der Gallensäuren auf die verschiedenen Organe hervortreten, aber keine schweren degenerativen Veränderungen der Leber die Erscheinungen komplizieren;
2. solchen Formen, welche unter dem Bilde schwerer **cholämischer Intoxikation** zumeist letal verlaufen.

Bei leichten Fällen von Icterus findet man erstens als Wirkung des Gallenfarbstoffes eine mehr oder weniger intensive gelbe bis grüngelbe Färbung des Blutserum, in welchem sich der Gallenfarbstoff mit Leichtigkeit nachweisen läßt. Im übrigen kann die Blutmischung, sobald nur geringe Mengen von Gallensäuren im Blute zirkulieren,

wenig oder gar keine Änderungen darbieten. Bei einigermaßen ausgesprochen starkem Übertritt von Gallenbestandteilen in das Blut finden sich dagegen bemerkenswerte Veränderungen, und zwar:

Die roten Blutkörperchen zeigen im frischen Blutpräparate, welches vorsichtig unter Vermeidung jeglichen Druckes aus einem kleinen hervorquellenden Blutströpfchen angefertigt ist, ein eigentümliches Verhalten, auf welches schon im Jahre 1876 Gerhardt in einer Dissertation seines Schülers W. Fick aufmerksam gemacht hat, und das sich bei zahlreichen Fällen von schwerem Icterus bei den Untersuchungen auf der zweiten medizinischen Klinik hat demonstrieren lassen. Es findet sich nämlich in dem frischen Blutströpfchen eine auffallend schnell eintretende Stechapfelbildung (Maulbeerform) an den roten Blutkörperchen, und gleichzeitig ist dabei die Geldrollenanordnung derselben, welche man unter normalen Verhältnissen stets zu sehen bekommt, in auffälliger Weise gestört, so daß man fast sämtliche rote Blutkörperchen im Gesichtsfelde vereinzelt liegend antrifft. Diese Anomalien der roten Blutkörperchen im frischen Präparate werden von C. Gerhardt als Wirkung der Gallensäuren im Blute aufgefaßt.

Auch Hofmeier beobachtete bei dem Icterus der Neugeborenen mangelhafte Geldrollenbildung im Blute. Schwerere Veränderungen fand O. Silbermann bei dieser Krankheit, bestehend in dem Auftreten von Makro- und Mikrocyten, sowie Poikilocyten und Blutschatten. Weintraud konstatierte bei einem Falle von fieberhaftem Icterus helle Flecken im Innern der roten Blutscheiben mit lebhaften Bewegungen, die nicht nur als Molekularbewegungen anzusehen waren, sondern als richtige Ortsbewegungen imponierten. Diese Flecken änderten ihren Platz im Innern der Blutscheiben und die Bewegungen zeigten sich am lebhaftesten im frisch entnommenen Präparate, erloschen nach 1—2 Stunden.

Das Blut im ganzen zeigt bei ikterischen Zuständen zumeist eine Konzentrationszunahme. Schon Becquerel und Rodier fanden hierbei die roten Blutkörperchen vermehrt, desgleichen von Limbeck; und v. Noorden konstatierte bei starkem katarrhalischen Icterus bei Frauen einen Trockengehalt von 22—25%. Siegl wies eine erhebliche Steigerung des spez. Gewichts des Blutes nach und glaubt, daß sich diese Tatsache durch die im Blute vorhandenen Gallenbestandteile erkläre, welche zu einer Erhöhung des spez. Gewichts führen. Diese Erklärung scheint mir unhaltbar, da Galle an sich ein viel niedrigeres spez. Gewicht als Blut besitzt, und da man, um mit den festen Bestandteilen derselben das Gesamtblut des menschlichen Körpers schwerer zu machen, eine verhältnismäßig enorme Menge derselbe in die Zirkulation bringen

müßte. Derselben Ansicht ist auch Hammerschlag, welcher sein Augenmerk auf die Dichte des Blutserum richtete und aus zwölf Untersuchungen konstatierte, daß dieselbe durch das Vorhandensein von Gallenbestandteilen nicht beeinflußt wird. In mehreren fortlaufend untersuchten Krankheitsfällen von schwerem Icterus habe ich deutliche Erhöhung des spez. Gewichtes des Blutes mit der Zunahme des Icterus, und Absinken desselben mit dem Nachlassen der ikterischen Symptome beobachtet.

Eine Patientin, welche 4 Tage vor ihrer Aufnahme in die Klinik nach vorhergegangenen Frösten ikterisch geworden war, zeigte:

spez. Gewicht des Blutes von	1050,5
5 Tage später, nachdem der Icterus beträchtlich intensiver geworden war	1059
später	1060
und in maximo	1061,5
erst nach längerer Zeit sank in der Rekonvaleszenz das spez. Gewicht auf	1055

Auch bei Phosphorvergiftung und bei akuter gelber Leberatrophie findet sich diese Bluteindickung (s. u.)

Es scheint also, daß die Anwesenheit von Gallenbestandteilen im Blute, sobald keine anämisierenden Einflüsse komplizierend hinzutreten, auch in der menschlichen Pathologie eine bluteindickende Wirkung ausübt, wie sich dies in den oben erwähnten Tierexperimenten ergab. Daß diese Eindickung eine erhebliche sein muß, ergibt sich besonders daraus, daß die relative Vermehrung der roten Blutkörperchen in der Raumeinheit eintritt, trotzdem notorisch eine gewisse Quantität von roten Blutkörperchen durch die Einwirkung der Gallensäuren aufgelöst wird. Diese Auflösung der roten Blutkörperchen kann man auch beim Menschen in schweren cholämischen Zuständen durch den Befund von ausgelaugten roten Blutkörperchen, sogenannten Blutschatten, deutlich nachweisen, und es scheint mir nicht ausgeschlossen, daß die eigenartigen morphologischen Veränderungen, welche sich auch bei mittelschweren ikterischen Zuständen, wie erwähnt, im Blute finden, als Vorläufererscheinungen des Zerfalles aufzufassen sind.

Ob in manchen Fällen von chronischem Icterus sich durch die protrahierte blutkörperchenlösende Einwirkung der Galle der Symptomenkomplex der perniciösen Anämie entwickeln kann, ist schwer zu entscheiden. Nach einer Beobachtung von Georgi, bei einem Falle von Cholelithiasis, könnte man diesen Vorgang für möglich halten, doch ist mit Recht von Ewald bezüglich dieser Frage betont worden, daß schwere Anämien auch an sich zu Icterus führen können, ohne daß eine ausgesprochene Leberkrankheit besteht.

Die Leukocyten sind, wie ich in zahlreichen Fällen beobachten konnte, bei unkomplizierten ikterischen Zuständen fast regelmäßig

vermehrt, und zwar kann die Vermehrung eine ziemlich hochgradige (30—40000 im cmm) sein. Man findet demgemäß Leukocytose bei den verschiedensten Leberkrankheiten, ohne daß sich hieraus bestimmte Schlüsse ziehen ließen.

Die Alkaleszenz des Blutes ist in leichten Fällen von Icterus nach v. Limbeck unverändert. In schweren Fällen kann die Alkaleszenz so stark vermindert sein, daß das Blut sauer reagiert, wie es von de Renzi bei akuter gelber Leberatrophie beobachtet wurde. Mit Zunahme der Besserung geht nach diesem Autor auch die Alkaleszenz wieder in die Höhe.

Bei Kaninchen, welche durch Unterbindung der Gallengänge ikterisch geworden waren, fand Landau (unter Leitung von Zuntz) eine unwesentliche Veränderung der Gesamtalkaleszenz und eine verhältnismäßig viel stärkere Verminderung des CO_2-Gehaltes im Blute. Diese Erscheinung weist darauf hin, daß bei Cholämie eine Bildung von sauren Produkten wirksam ist, welche das Blut eines Teiles seiner fixen Alkalien beraubt.

Einwirkungen verschiedener Leberkrankheiten auf das Blut.

Von den Einflüssen, welche einzelne Lebererkrankungen an und für sich auf die Zusammensetzung des Blutes ausüben, ist verhältnismäßig wenig bekannt. Die Wirkung setzt sich zusammen, erstens aus dem etwaigen Bestehen von Icterus, zweitens von Stauungen im Pfortadersystem und drittens von allgemeiner Kachexie. Diese drei Einflüsse, welche sich in ihren Wirkungen teilweise direkt gegenüberstehen, machen die Deutung der Blutbefunde bei den chronischen Leberkrankheiten sehr kompliziert.

Lebercirrhose. In vorgeschrittenen Stadien dieser Erkrankung findet sich nach den übereinstimmenden Befunden verschiedener Untersucher eine Verschlechterung der Blutmischung. Rosenstein gibt an, daß die Zahl der roten Blutkörperchen herabgesetzt und die der Leukocyten vermehrt sei, und ganz ähnliche Befunde erhob Wlajew, nach welchem die roten Blutkörperchen 3—4 Mill. betragen und das spez. Gewicht nie unter 1040 heruntergeht, während die Leukocyten bei seinen Patienten 12—17000 betrugen.

Tritt infolge stärkerer Pfortaderstauung Ascites ein, so sieht man eine Eindickung des Blutes entstehen, welche wohl weniger als eine Folge des Flüssigkeitsergusses in die Bauchhöhle aufzufassen, vielmehr wohl eher auf die Erschwerung der Zirkulation, venöse Stauung und Dyspnöe zurückzuführen ist. Bemerkenswert ist, daß unmittelbar nach der Entleerung eines Ascites durch Punktion das Blut beträchtlich wasserreicher wird.

Der 50jährige Arbeiter Sehm. litt an Lebereirrhose mit starkem Ascites, sah ziemlich kachektisch und blaß aus. Keine Komplikationen.

Das Blut enthielt:

4,7 Mill. rote Blutkörperchen, 15000 weiße Blutkörperchen,
22,99 % Trockensubstanz des Blutes, 9,00 % des Serum.

Drei Tage nach Entnahme der ersten Blutprobe wurden durch Punktion 12 Liter klarer gelber Flüssigkeit aus der Bauchhöhle entleert, und wenige Stunden hinterher zeigte das Blut:

4,3 Mill. rote Blutkörperchen, 15000 weiße Blutkörperchen,
20,71 % Trockensubstanz des Blutes, 8,75 % des Serum.

Ich glaube, daß nach geschehener Punktion durch die Entlastung der Bauchhöhle von dem hochgradigen intraabdominalen Drucke unter Erschlaffung der Gefäße und Absinken des arteriellen Blutdruckes ein nicht unbeträchtliches Einströmen von Flüssigkeit in die Gefäße stattfindet, welches an sich geeignet ist, die spontane Resorption durch vermehrte Urinsekretion zu befördern.

Maligne Neubildungen in der Leber üben hier, wie bei anderweitigem Sitze, einen deletären Einfluß auf die Blutbeschaffenheit aus, besonders finden sich bei Leberkarzinom hochgradige Anämien, bei denen jedoch zu berücksichtigen ist, daß die Leber sehr selten der Primärsitz des Krebses ist, daß man also in der Mehrzahl der Fälle die Primärgeschwulst im Magen, Uterus usw. bei der Beeinflussung der Blutmischung wird in Mitrechnung ziehen müssen.

Wlajew, der bei Leberkarzinom Verminderungen der roten Blutkörperchen bis auf 850000, des spez. Gewichtes bis 1020 (!), Poikilocyten, Mikro- und Makrocyten fand, macht auf die differentialdiagnostische Wichtigkeit dieser Befunde gegenüber solchen bei Leberechinokokken aufmerksam, welche keine Alteration der Blutmischung bedingen.

Auch hier — wie bei anderen ähnlich liegenden Verhältnissen — hat man wohl nicht nötig, bei diagnostischen Zweifeln an die Blutuntersuchung zu appellieren, da das Fehlen oder Bestehen eines kachektischen Zustandes auch ohne diese erkennbar ist.

Auch die Syphilis der Leber bewirkt anämische Blutbeschaffenheit, die sich bei einem Falle meiner Beobachtung in auffällig eiweißarmer Beschaffenheit des Serum kundgab.

Ein 47jähriger Mann mit großlappiger Leber, tiefen Narbenzügen derselben, starker Milzvergrößerung und leichtem Icterus, zeigte: 4,8 Mill. rote Blutkörperchen, 17000 weiße Blutkörperchen, 21,65 % Trockensubstanz des Blutes, 8,41 % Trockensubstanz des Serum.

Cholelithiasis. Es haben sich in neuerer Zeit bei Gallensteinkranken, und zwar besonders solchen, welche an intermittierenden Fieberanfällen litten, Bakterien im Blute nachweisen lassen, auf deren Ansiedelung in den Gallenwegen bei Vorhandensein von Konkrementen

man die Fieberbewegungen zu beziehen versucht hat. Netter fand bei solchen intermittierenden Gallensteinfiebern Staphylococcus pyogenes aureus im Blut, Sittmann konstatierte bei 3 Fällen von Cholelithiasis, leichteren und schwereren Grades, ebenfalls Staphylokokken im Blute, teils rein, teils in Mischinfektion, ebenso Gilbert und Girode.

Bei einem Leberabszeß, welcher nach Steinbildung entstanden war und metastatisch eine ulceröse Endokarditis erzeugt hatte, fanden Netter und Martha im Abszeßeiter und endokarditischen Wucherungen gleichartige kleine Bakterien. Canon züchtete Pneumoniekokken aus dem Blute bei Leberabszeß nach Gallensteinen und Zancarol Streptokokken unter den gleichen Bedingungen.

Dabei sei erwähnt, daß Kruse und Pasquale, sowie Councilman und Lafleur angeben, daß in Leberabszessen, welche bei Dysenterischen auftreten, stets Amoeben enthalten sind, zu welchen sich zumeist Strepto- und Staphylokokken hinzugesellen, so daß es sich bei vielen dieser Abszesse um Mischinfektion mit Amöben und Bakterien handelt.

Fr. Pick gibt an, daß bei sog. intermittierenden Gallenfiebern die Diagnose auf eitrige Infektion der Gallenwege intra vitam durch den Nachweis einer Leukocytose gestützt werden kann, doch kann ich dies nicht bestätigen, da ich erst vor kurzem einen komplizierten Fall von Cholangitis suppurativa beobachtete, bei dem eine Leukocytose fehlte, trotzdem bei der Sektion multiple Leberabszesse gefunden wurden.

Die Bedeutung der Leukocytosen bei suppurativen Lebererkrankungen ist weiter unten bei den septischen Erkrankungen im Kapitel der Infektionskrankheiten im Zusammenhange mit anderen Eiterungen erörtert.

Akute gelbe Leberatrophie und akute Phosphorvergiftung. Beide Krankheitszustände bieten klinisch und anatomisch sehr große Ähnlichkeit dar. Die Auffassung der meisten Autoren geht dahin, die Degeneration der Leberzellen, welche bei diesen Erkrankungen charakteristisch ist, auf Intoxikation vom Magendarmkanal her zurückzuführen, wobei man nach Stadelmann bei der akuten gelben Leberatrophie wahrscheinlich an die von Bakterien erzeugten Stoffwechselprodukte zu denken hat, welche jedenfalls nicht einheitlicher Art, sondern verschiedener Herkunft und Bildung sein können.

Auch durch Bakterien selbst soll die akute Leberentzündung nach Babes bedingt sein können, und zwar durch Streptokokken, welche nur im Beginne nachweisbar, in chronischen Fällen dagegen geschwunden sein sollen.

Gerade bei diesen Erkrankungen nun entwickeln sich die schwersten Formen des Icterus (Icterus gravis) und das starke Ergriffensein des Zentralnervensystems, welches sich in Somnolenz, Benommenheit und Delirien äußert, die hämorrhagische Diathese und andere Symptome sprechen für das Zirkulieren intensiver toxischer Substanzen im Blute.

Diese Erscheinungen der **Cholämie** werden von Leyden als Folgen der Anhäufung von Gallensäuren im Blute angesehen, welche dann kumulative Giftwirkung ausüben, wenn die Nieren in den Zustand fettiger Entartung geraten und damit die Ausscheidung der Gallensäuren beschränkt ist. Stadelmann hält es für wahrscheinlich, daß Zerfallsprodukte der Leber bei der Giftwirkung eine wesentliche Rolle spielen. Von Bickel, sowie von Biedl und Kraus ist teils durch direkte Applikation auf die Großhirnrinde, teils durch intradurale Einspritzung nachgewiesen worden, daß sowohl die Stoffwechselprodukte der Leber, wie auch die Bestandteile der Galle selbst auf das Großhirn lähmend resp. krampferregend wirken, mithin das Auftreten des cholämischen Coma zu erklären vermögen. Chemische Blutuntersuchungen haben auf diesem Gebiete noch ein weites Feld vor sich.

Die Zusammensetzung des Blutes kann in derartigen Fällen eine Konzentrationszunahme aufweisen, wie die Beobachtung von Badt (unter v. Noordens Leitung) beweist, welcher bei einem letal verlaufenden Falle von Phosphorvergiftung die Zahlen der roten Blutkörperchen an drei verschiedenen Tagen mit 6,4, 6,8 und 6,5 Millionen ermittelte und auch Taussig (v. Jaksch) konstatierte eine zum Teil sehr beträchtliche Vermehrung der roten Blutkörperchen in der Raumeinheit. Wenn Taussig aus seinen Zählungen schließt, daß beim Menschen durch Phosphorvergiftung keine Zerstörung der roten Blutkörperchen, sondern im Gegenteil eine transitorische Vermehrung derselben stattfinde, so wird man dem nicht beipflichten können, sondern diese schnell vorübergehende Steigerung der roten Blutkörperchen entweder auf lymphagoge Einflüsse oder vasomotorische Reizungen mit vorübergehender Eindickung des Blutes beziehen müssen.

Ein 20jähriges Mädchen (eigener Beobachtung), welche unter den Erscheinungen der akuten gelben Leberatrophie erkrankte und bei der Sektion die ausgesprochenen Zeichen dieser Leberentzündung darbot, hatte auf der Höhe der Erkrankung:

5,15 Mill. rote Blutkörperchen, 16000 weiße Blutkörperchen,
20,7 % Trockensubstanz des Blutes, 7,77 % des Serum.

Gerade bei solchen schweren ikterichen Zuständen tritt schon in frühen Stadien das oben erwähnte Phänomen der gestörten Geldrollenbildung und vorzeitigen Stechapfelbildung sehr deutlich hervor.

Literatur.

Babes. Über die durch Streptokokken bedingte akute Leberentartung. Virch. Arch. Bd. 136. 1894. S. 1.

Badt. Klin. u. krit. Beiträge zur Lehre vom Stoffwechsel bei Phosphorvergiftung. Dissert. Berlin 1891.

Banti. Ein Fall von infekt. Icterus levis. Dt. med. Wochenschr. 1895. Nr. 31.

Bickel. Exper. Unters. über die Pathogenese der Cholämie usw. Wiesbaden 1900. — Kongr. f. inn. Med. 1900.

Biedl u. Kraus. Centralbl. f. inn. Med. 1898. Nr. 47.

de Bruin. Bijdrage tot de leer der geelzucht met het oog op de vergiftige werking der bilirubine. Amsterdam 1889.

Canon. Dt. med. Wochenschr. 1893. Nr. 43.

Charrin et Roger. 1. Angiocholite microbienne expérim. Sem. méd. 1891. Nr. 10. — 2. Des angiocholites infectieuses ascendentes. Compt. rend. de la soc. de biologie. 1891. Nr. 11.

Councilman u. Lafleur. Bull. of John Hopkins Hosp. 1891. S. 396.

Destrée. A propos de quelques cas de suppuration compliquant la fièvre typhoide. Journ. de méd. de Bruxelles. 1891. Août.

Doerfler. Ein Beitrag zur Ätiologie der akuten gelben Leberatrophie. Münch. med. Wochenschr. 1889. Nr. 50.

Doyon u. Kareff. Zit. bei Nolf.

v. Dusch. Untersuchungen u. Experimente als Beitrag zur Pathogenese des Icterus u. der akuten gelben Leberatrophie. Leipzig 1854. Habilitationsschrift.

Dunin. Über die Ursachen eitriger Entzündungen u. Venenthrombosen im Verlauf des Abdominaltyphus. Dt. Arch. f. klin. Med. Bd. 39. 1886.

Ewald. Sind Gallensteine Ursache einer pernic. Anämie? Berl. klin. Wochenschr. 1887. Nr. 45.

Feltz u. Ritter. Journal de l'anatom. et de la physiol. 1875—76.

Flint. Zit. bei Rywosch (1). S. 107.

Georgi. Gallensteine u. pern. Anämie. Berl. klin. Wochenschr. 1887. Nr. 44/45.

Gilbert et Girode. Contribution à l'étude bactériologique des voies biliaires. La sem. méd. 1890. Nr. 58.

Grawitz, E. Klinisch-experimentelle Blutuntersuchungen. Zeitschr. f. klin. Med. Bd. 22. H. 4/5.

Hammerschlag. Zeitschr. f. klin. Med. 1892. H. 5/6.

Hofmeier. Die Gelbsucht der Neugeborenen. Stuttgart 1882.

Hünefeld. Der Chemismus in der tierischen Organisation. Leipzig 1840.

Kartulis. Über tropische Leberabszesse und ihr Verhältnis zur Dysenterie. Virch. Arch. Bd. 18. S. 97.

Kruse u. Pasquale. Zeitschr. f. Hygiene. Bd. 16. 1894. S. 1.

Landau. Exper. Beitr. zur Frage der Cholämie. Dt. Arch. f. klin. Med. Bd. 79. 1904. S. 551.

Landois. Deutsche Klinik. 1863. Nr. 46.

Leyden. Beiträge zur Pathologie des Icterus. Berlin 1866.

Leyden. Ein Fall von multiplen Lebcrabszessen infolge von Gallensteinen. Charité-Annalen. Bd. XI. 1886.

v. Limbeck. Grundr. einer klin. Pathol. d. Blutes. 1892. S. 171.

Meyer, H. Arch. f. exp. Pathol. u. Pharmak. Bd. 14. 1881. S. 313.

Münzer, E. Die Erkrankungen der Leber in ihrer Beziehung zum Gesamtorganismus d. Menschen. Prag. med. Wochenschr. 1892. Nr. 34/35.

Münzer. Der Stoffwechsel des Menschen bei akuter Phosphorvergiftung. Dt. Arch. f. klin. Med. Bd. 52. 1894. S. 194.
Naunyn. Klinik d. Cholelithiasis. Leipzig 1892.
Netter. Progrès méd. 1886. Nr. 46.
Netter et Martha. Arch. de phys. norm. et path. Vol. IX. 1886.
Nolf. Des modifications de la coagulation du sang chez le chien après l'extirpation du foie. Bull. des Sc. de l'Acad. de Belge. 1905. Nr. 2.
v. Noorden. Patholog. des Stoffwechsels. S. 280.
Nothnagel. Über Icterus catarrhalis. Wien. med. Wochenschr. 1891. Nr. 1—4.
Pick, Fr. Beitr. z. inn. Med. Leipzig 1900. S. 156.
Renvers. Charité-Annalen. 1892.
de Renzi. Chemische Reaktion des Blutes. Virch. Arch. Bd. 102. 1885. S. 218.
Röhrig. Über den Einfluß d. Galle auf die Herztätigkeit. Dissert. Würzburg 1863.
Romberg. Beobachtungen über Leberabszesse beim Typhus abdom. Berl. klin. Wochenschr. 1890. Nr. 9.
Rywosch, David. 1. Vergleichende Versuche über die giftige Wirkung der Gallensäuren. Arbeiten des pharmakol. Instituts zu Dorpat. 1888. Bd. II. S. 102. — 2. Einige Notizen, die Giftigkeit der Gallenfarbstoffe betreffend. Ibidem. Bd. VII. S. 157.
Rosenstein. Über chron. Leberentzündung. Ref. Kongr. f. inn. Med. 1892. S. 65.
Siegl. Wien. klin. Wochenschr. 1891. Nr. 33.
Silbermann, O. Die Gelbsucht der Neugeborenen. Arch. f. Kinderheilk. Bd. 8. 1887. S. 401.
Sittmann. Dt. Arch. f. klin. Med. Bd. 53. 1894. S. 323.
Stadelmann. Der Ikterus und seine verschiedenen Formen. Stuttgart 1891. (Reiche Literatur.)
Taussig. Arch. f. exper. Patholog. u. Pharmakol. Bd. 30. H. 3/4.
Weintraud. Über morpholog. Veränderungen d. r. Blutk. Virch. Arch. Bd. 131. H. 3.
Wlajew. Über einige Veränderungen des Blutes bei Erkrankungen der Leber. (Russisch.) Ref. St. Petersb. med. Wochenschr. 1894. Nr. 43.

XX. Kapitel.

Krankheiten des Zirkulationsapparates.

Über die Veränderungen des Blutes bei akuten Entzündungen des Perikards, Myokards und Endokards ist wenig bekannt.

Es ist auch wenig wahrscheinlich, daß diese Erkrankungen an und für sich einen bestimmten Einfluß auf die Blutmischungen ausüben; vielmehr dürften die Veränderungen der letzteren sich durch folgende Faktoren erklären, die aus dem Allgemeinzustande derartiger Kranker resultieren: nämlich durch das Auftreten von Fieber und andere Folgeerscheinungen bakterieller Infektion, durch die Herabsetzung des Blutdruckes infolge eintretender Herzschwäche und durch die Stauungen im venösen System.

Verhältnismäßig eingehend sind die Veränderungen bei akuter ulceröser Endokarditis studiert worden, die sich in Bezug auf die Mischungsänderungen des Blutes durchaus analog den septischen Erkrankungen verhalten, weswegen auf das Kapitel „Sepsis“ verwiesen werden kann, woselbst auch über die bakteriologischen Befunde im Blute bei dieser Affektion das Nötige gesagt ist.

Zirkulationsstörungen. Sehr viel intensiver sind die Mischungsverhältnisse des Blutes bei Zirkulationsstörungen infolge von Erkrankungen des Herz- und Gefäßsystems seit langer Zeit studiert worden, und eine Übersicht über die Literatur ergibt, daß die hier vorliegenden Verhältnisse von den einzelnen Autoren sehr verschieden ermittelt und demgemäß auch gedeutet worden sind.

Schon Andral und Gavarret fanden, daß das Blut Herzkranker bald normale Zusammensetzung zeige, bald wasserreicher sei, und Becquerel und Rodier konstatierten im Jahre 1844 bei einer akut entstandenen Kompensationsstörung des Herzens mit starkem Hydrops Herabsetzung des Eiweißgehaltes des Blutes und Verringerung des spez. Gewichts, während gleichzeitig mit der Abnahme der Zeichen der Herzschwäche die Werte für die genannten beiden Faktoren wieder stiegen.

Nasse ermittelte bei der Mehrzahl der untersuchten Herzkranken Erhöhung des spez. Gewichts des Blutes.

Genauere Blutuntersuchungen finden sich in einer Arbeit von Naunyn vom Jahre 1872, welcher bei allen Zuständen chronischer Dyspnoe erhebliche Zunahme des Hämoglobingehaltes konstatierte, die er nicht durch eine Eindickung des Blutes erklärte, sondern dadurch, daß bei diesen Zuständen der nötige Sauerstoff mangele, um die normale Quantität von Hämoglobin zu zersetzen.

F. Penzoldt und G. Tönissen konstatierten späterhin (1881) sowohl bei kongenitalem schweren Herzfehler, wie bei anderen Klappenfehlern, im Zustande der Kompensationsstörung starke Zunahme der roten Blutkörperchen, während sie bei kompensierten Klappenfehlern normale und subnormale Werte ermittelten, die sich auch bei zwei Kranken sofort nachweisen ließen, nachdem die Kompensationsstörungen durch Digitaliseinwirkung beseitigt waren. Es schien den Verfassern, als ob bei schweren unkomplizierten Herzfehlern Stauungen im Blute der Haut eintreten, so daß das Blut an den peripherischen Teilen konzentrierter würde. Die Verfasser nahmen an, daß diese Konzentrierung dadurch eintrete, daß das Blut bei Zirkulationsstörungen langsamer fließt und mehr Gelegenheit hat, Wasser durch Verdunstung zu verlieren.

Schon Malassez hatte gefunden, daß in den kleinen Gefäßen der Haut, gegenüber den großen, mehr rote Blutkörperchen vorhanden seien, und zwar besonders bei Blutstauungen infolge gesteigerter Hautausdünstung. Auch Penzoldt berichtet, daß bei alten Hemiplegischen auf der gelähmten Körperhälfte mehr rote Blutkörperchen zu finden seien, als auf der gesunden, wahrscheinlich weil eine Erschwerung des venösen Abflusses auf der gelähmten Seite bestehe, wozu dann vielleicht eine stärkere Hauttranspiration daselbst komme.

Leichtenstern kam bei seinen Untersuchungen zu dem Schlusse, daß bei den höheren Graden von Cyanose infolge insuffizienter Herztätigkeit eine Vermehrung der Gesamtmasse des Blutes, eine Überfüllung des Gefäßapparates durch Hydrämie eintrete.

Dieselbe, den früheren entgegengesetzte Auffassung, nämlich daß das Blut bei Zirkulationsstörung wasserreicher würde unter Vermehrung seines Gesamtvolumens, daß eine sogenannte Plethora serosa entstände, fand eine besonders energische Vertretung durch Oertel, welcher bei dem ersten Erscheinen seines Buches über „die allgemeine Therapie der Kreislaufstörung“ zahlenmäßige Belege für diese Annahme zunächst nicht erbrachte. Nach Oertel kommt die Plethora serosa zur Entwicklung, wenn durch Störungen der Herz- und Nierentätigkeit die Ausscheidung des überschüssig gewordenen Wassers aus dem Blute

behindert ist. Überfüllung des Blutes mit Wasser durch mangelhafte Nierentätigkeit, erhöhter Übertritt von Serum in die Gewebe infolge von Stauungsdruck sind nach Oertel die wesentlichen Faktoren, welche die Blutmischung bei Zirkulationsstörungen beeinflussen. Durch den ersten Faktor wird das Blut wasserreicher, durch den zweiten konzentrierter.

Oertel fand, daß bei allen möglichen Formen von Kreislaufstörungen, bedingt durch Klappenfehler, Fettherz usw. Zunahme des Wassergehaltes des Blutes eintritt, wahrscheinlich bedingt „durch die gewohnte reichliche Aufnahme von Getränken".

In Rücksicht auf die weitgehenden praktischen Konsequenzen, welche Oertel aus seinen Anschauungen über die Blutmischung bei Herzfehlern für die Therapie zog, erfuhren diese Angaben bald von mehreren Seiten Nachprüfungen.

v. Bamberger kam auf Grund seiner sehr umfangreichen und sorgfältigen Blutuntersuchungen zu dem Resultate, daß Klappenfehler an und für sich nur eine abnorme Verteilung des Blutes bedingen, ohne auf die Quantität und Qualität desselben irgend einen Einfluß zu haben. Im Stadium der Kompensation und der beginnenden Störung derselben hat das Blut, seiner Anschauung nach, entweder normale Zusammensetzung, oder es zeigen sich solche Abweichungen, die durch die konstitutionellen und Lebensverhältnisse bedingt sind.

Im Stadium der aufgehobenen Kompensation geht das Blut um so sicherer, je beträchtlicher die venöse Stauung ist und je rascher und ausgiebiger hydropische Exsudate erfolgen, einer zunehmenden Eindickung entgegen.

In ähnlichem Sinne äußerte sich kurz darauf gelegentlich des VII. Kongresses für innere Medizin Lichtheim, dessen Untersuchungsresultate, in der Dissertation von Schwenter ausführlicher beschrieben, am venösen Blute gewonnen waren. Auch Kisch schloß sich bei den damaligen Verhandlungen dieser Auffassung an.

Gegenüber diesen Einwürfen gegen eine der Hauptstützen in der theoretischen Grundlage seines Heilsystems sah sich Oertel (2) veranlaßt, umfangreiche Untersuchungen über die Blutmischung bei Zirkulationsstörungen zu veröffentlichen. Er fand bei der Bestimmung des Hämoglobingehaltes und ferner des Dichtigkeitsgrades des Blutes zunächst erhebliche Differenzen zwischen dem aus einem oberflächlichen Schnitte in der Fingerbeere langsam ausfließenden hellroten Blute gegenüber dem aus tieferem Schnitte schnell hervorquellenden dunklen venösen Blute, derartig, daß das letztere einen um 5—10 Prozent höheren Hämoglobingehalt aufwies als das andere; so daß sich also das Blut aus dem Kapillarbezirk erheblich wasserreicher erwies gegenüber dem

aus dem mehr venösen Bezirke. Oertel nimmt an, daß im Kapillargebiete ein erheblicher Austritt von Flüssigkeit in die Gewebe stattfindet und das Venenblut dadurch konzentrierter wird, weswegen nach Oertel die Untersuchungen am Venenblute, welche bei den erwähnten Autoren zu gegenteiligen Resultaten geführt haben, durchaus beweisunfähig sind.

Seine Anschauung über die Zusammensetzung des Blutes bei Zirkulationsstörungen geht wohl am besten aus seinen Worten hervor, die ich hier zitiere: „Da je nach der Größe der Stauungen im Venenapparate eine verschieden große Menge von Serum aus den Kapillaren und kleinen Venensträngen in die Gewebe austritt und wieder, proportional der Größe der elastischen Spannung, welche diese Gewebe noch besitzen, durch das Lymphgefäßsystem abgeführt wird, durch die Trunci lymphatici in die Vena subclavia und in das rechte Herz einströmt, erhalten wir notwendigerweise eine das Normale weit überschreitende Verschiedenheit in der Dichtigkeit und dem H_2O-Gehalt des arteriellen und venösen Blutes, von welchen das letztere um so konzentrierter, das andere um so wasserreicher wird, je größer die Stauung im venösen Apparat (Stauungskonzentration) und je größer der Lymphstrom ist, der im rechten Herzen das wieder arteriell werdende Blut verdünnt.“ — Auf die Blutuntersuchungen, welche Oertel zu dieser Auffassung der Mischungsverhältnisse des Blutes bei den hier in Frage kommenden Affektionen geführt haben, werden wir alsbald näher eingehen.

In der Folgezeit haben sich zahlreiche Untersucher mit dieser Frage beschäftigt; doch sind es zumeist Einzelbeobachtungen ohne nähere Angabe des allgemeinen Krankheitszustandes, so daß trotz dieser zahlreichen Bearbeitung die vorliegende Frage keineswegs in befriedigender Weise geklärt wurde.

Es liegen Beobachtungen vor von Schneider, welcher in einer unter Fr. Müllers Leitung gearbeiteten Dissertation interessante Unterschiede in der Blutmischung bei Fehlern der Mitralklappe gegenüber solchen der Aortenklappe konstatierte. Schneider fand, daß bei Stauungserscheinungen, welche im Verlaufe von Mitralfehlern eintraten, eine Zunahme der Zahl der roten Blutkörperchen festzustellen war, während bei Aorteninsuffizienz, auch wenn Stauungen und Ödeme bestanden, Verminderung der Zahl der roten Blutkörperchen vorhanden war.

Wichtig sind ferner die Untersuchungen von Hammerschlag, welcher bei einem Teile seiner Herzkranken mit Kompensationsstörungen Herabsetzung der Dichte des Serum im Kapillarblute konstatierte, bei erhöhter Konzentration des Gesamtblutes. Ferner sind zu erwähnen die Beobachtungen von Benczur und Czatary, welche fanden, daß

die Größe der Ödeme bei Stauungszuständen sich keineswegs proportional zu dem Wassergehalte des Blutes verhielt.

Die Untersuchungen von Siegl, Peiper, Schmaltz, Jahn, Banholzer, Copeman, Reinert, Oppenheimer, Menicanti, Maxon ergaben verschiedenartige Resultate, aus welchen im allgemeinen hervorgeht, daß die Blutmischung bei Herzkranken zur Zeit, wenn keine Kompensationsstörungen bestehen, keine wesentlichen Änderungen gegen die Norm zeigt, daß dagegen beim Eintreten dieser Störungen das Blut konzentrierter wird. Auch v. Noorden schließt sich dieser Auffassung an.

Eingehender als die meisten Vorgänger haben sich endlich Stintzing und Gumprecht mit der Frage über die Blutveränderungen bei Herzfehlern beschäftigt. Dieselben ermittelten den Hämoglobingehalt im Gowerschen Apparate und die Trockensubstanz des Blutes bei einer Temperatur von 65—70°, und konstatierten zunächst im allgemeinen, daß bei Kranken mit Kompensationsstörung eines Herzklappenfehlers eine Hydrämie des Blutes, d. h. eine relative Erhöhung des normalen Wassergehaltes eintrat, und daß die kompensierten Klappenfehler höhere Werte an Trockensubstanz darboten. Die Verfasser erörtern sodann die Frage, wodurch die Verdünnung des Blutes beim Eintritt der Kompensationsstörung und die Eindickung beim Schwinden dieser Erscheinungen bedingt ist. Sie weisen mit Recht die Annahme, daß bei Kreislaufstörungen Blutkörperchen zugrunde gehen und dadurch die Verdünnung bedingt werde, als unwahrscheinlich zurück und nehmen eine Erweiterung des ganzen Kreislaufgebietes mit einem Volumen auctum des Blutes an, welches relativ wasserreich, sich hiernach im Oertelschen Sinne als seröse Plethora erweist. Besonders wichtig sind diese Untersuchungen dadurch, daß die Änderungen der Blutmischung mehrmals an einem und demselben Kranken zu Zeiten ungestörter und gestörter Herztätigkeit ermittelt wurden.

Auf Grund eigener Untersuchungen (s. Lit.) über diese Frage glaube ich, daß bei den Blutbefunden an Kranken, welche mit Herzfehlern behaftet sind, drei verschiedene Stadien unterschieden werden müssen, welche sich mehr oder weniger scharf, je nach der Besonderheit des einzelnen Falles voneinander unterscheiden lassen.

1. Stadium. Wenn ein Klappenfehler des Herzens durch Hypertrophie der Herzmuskulatur in ausreichender Weise kompensiert ist, wenn subjektiv und objektiv Krankheitserscheinungen gar nicht oder nur in geringem Maße an den übrigen Organen vorhanden sind, so verhält sich die Blutmischung durchaus wie bei gesunden Indi-

viduen, d. h. sie richtet sich nach der Konstitution und den Ernährungsverhältnissen des Kranken mit Klappenfehler. Irgend ein nennenswerter Einfluß wird also, wie ich mit Bamberger hervorheben möchte, durch das bloße Bestehen eines Klappenfehlers auf die Blutmischung nicht ausgeübt.

2. Stadium. Am deutlichsten und auch verhältnismäßig am leichtesten verständlich sind die Erscheinungen, welche sich im Blute finden, wenn im Verlaufe des Bestehens eines Klappenfehlers eine Kompensationsstörung aufzutreten beginnt, wenn die Herzkraft nachläßt, der Puls zumeist beschleunigt wird, Dyspnoë und all die weiteren Folgeerscheinungen eintreten, welche sich als Konsequenzen der verringerten Herzkraft in den einzelnen Organen bemerkbar machen. Unter diesen Verhältnissen zeigt:

das Gesamtblut eine Herabsetzung des spez. Gewichtes resp. der Trockensubstanz, d. h. eine Zunahme des Wassergehaltes; und zwar ist dieselbe, wie ich in vergleichenden Untersuchungen am venösen und kapillaren Blute gefunden habe, stärker ausgesprochen im Venenblute, d. h. dasselbe erscheint wasserreicher als das Blut, welches aus irgend einem Hautschnitte entnommen worden ist.

Die roten Blutkörperchen sind an Zahl gegenüber den Perioden völlig hergestellter Kompensation herabgesetzt; morphologisch finden sich keine besonderen Änderungen, auch der Hämoglobingehalt entspricht der Zahlenverminderung der roten Blutkörperchen.

Die Leukocyten weisen keinerlei irgendwie charakteristische Veränderungen auf.

Das Blutserum zeigt die deutlichsten Veränderungen, und zwar ist dasselbe beim Eintreten einer Kompensationsstörung stets wasserreicher als zuvor, so daß augenscheinlich ein beträchtlicher Teil der Verdünnung des Gesamtblutes auf einer Verwässerung des Serum beruht.

Diese Erscheinung ist meines Erachtens in folgender Weise zu deuten. Beim Eintreten einer Kompensationsstörung bei bestehendem Klappenfehler ist das Sinken des Blutdruckes dasjenige Moment, welches das ganze Heer der Symptome einer Kompensationsstörung in erster Linie beherrscht. Ein derartiges Sinken des Blutdruckes ist, wie schon an anderen Stellen erwähnt worden, von einer Dilatation der Kapillaren gefolgt, und für die vorliegenden Verhältnisse habe ich noch in speziellen Untersuchungen am Hunde und Kaninchen nachgewiesen, daß wenn die Herabsetzung des Blutdruckes in einem bestimmten Gefäßbezirk, z. B. dem der Carotis, durch partielle Absperrung des arteriellen Blutzuflusses bewirkt wird, damit das Blut in dem zugehörigen kapillaren und venösen Gefäßbezirke wasser-

reicher wird. Diese Verwässerung kommt unzweifelhaft durch Übertritt von Gewebsflüssigkeit in die Kapillaren zustande, und es zeigt sich daher, daß bei Kompensationsstörungen eine im Kapillargebiete beginnende und im venösen Bezirk am stärksten ausgeprägte Verdünnung des Blutes eintritt, welche im ersten Beginne nicht durch Wasserretention infolge Verminderung von Urinsekretion (Oertel) erklärt werden kann. Diese letztere ist vielmehr ebenso eine Konsequenz des herabgesetzten arteriellen Blutdruckes, wie der Flüssigkeitsübertritt in das Blut im kapillaren Gefäßgebiete; beide sind Parallelerscheinungen, und es ist natürlich, daß im weiteren Verlaufe durch die allgemeine Wasserretention im Körper auch die Konzentration des Blutes herabgesetzt wird.

3. Stadium. Sehr viel komplizierter ist das Verhalten des Blutes bei chronischen Stauungszuständen infolge von Erkrankungen des Myocards und von Herzklappenfehlern, sobald sich derjenige Zustand von chronischer Kompensationsstörung ausgebildet hat, bei welchem sich Cyanose, Dyspnoë, Ödeme von wechselnder Stärke und die bekannten Folgeerscheinungen der venösen Hyperämie in der Funktion der inneren Organe konstatieren lassen.

Das Blut wird bei diesen Zuständen im ganzen wasserärmer, konzentrierter und an roten Blutkörperchen reicher, und zwar ist die Konzentration, entgegen der früheren Anschauung, stärker im Kapillargebiet als im venösen. Dieser Zustand findet sich besonders bei chronischen Stauungen im kleinen Kreislaufe, welche sich in den rechten Ventrikel und die Venen fortpflanzen. Die gewöhnliche Erklärung dieser Konzentrationsannahme, die sich besonders klar bei Oertel ausgesprochen findet: daß das Blut bei Stauungen im Venenapparate infolge von Flüssigkeitsaustritt aus Kapillaren und Venen in die Lymphspalten konzentrierter, und zwar naturgemäß am stärksten in den Venen werde, basiert auf Analogieschlüssen, die aus den bekannten Tierversuchen von Cohnheim gezogen sind. Diese Versuche ergaben bei direkter Beobachtung der feinsten Blutgefäße in der Schwimmhaut des kurarisierten Frosches nach Anlegung einer Ligatur der Schenkelvene, Verlangsamung der venösen Strömung, Stauung der roten Blutkörperchen und Transsudation aus den Kapillaren. Diese Tierexperimente lassen sich indes meines Erachtens auf die menschliche Pathologie nicht ohne weiteres übertragen; denn Cohnheim gibt selbst an, daß sich nach Anlegung der Ligatur um die Vene die Gefäße nicht oder nur sehr wenig erweitern, und nimmt aktive Vorgänge seitens der kontraktilen Elemente der Gefäßwand infolge des immens gesteigerten Druckes an. Diese aktive Beteiligung der Venenwände fällt nun bei der langsam sich entwickelnden venösen Stauung infolge

von Herzklappenfehlern bei Menschen durchaus fort, vielmehr erweitern sich die Venen allmählich mit Zunahme der Stauung. Außerdem ist ein fundamentaler Unterschied zwischen dem erwähnten Tierversuche und den Verhältnissen beim Menschen darin gegeben, daß bei ersterem das Blut mit voller Herzkraft in das vollständig abgeschnürte Venensystem gepumpt wird, während bei der Kompensationsstörung des Herzens die Blutzufuhr in die ganz allmählich gestauten venösen Bezirke mit einer gegen die Norm weit herabgesetzten Kraft erfolgt.

Ohne Zweifel tritt auch bei den pathologischen Zuständen beim Menschen eine Transsudation von Flüssigkeit aus den Kapillaren in die Gewebspalten ein, doch kommt hier außerdem noch die Ausweitung der Kapillaren infolge der Stauung in Betracht, infolge deren die Dichte der Blutkörperchen nach Cohnstein und Zuntz in denselben vermehrt, in anderen Gefäßen dagegen entsprechend vermindert ist. Diese Auffassung entspricht vollständig den Befunden, daß das Stauungsblut in den Kapillarbezirken stets erheblich konzentrierter ist, als das der Venen, wobei unentschieden zu lassen ist, ob die von Penzoldt angenommene Wasserabgabe von seiten der Haut hierbei einen nennenswerten Anteil hat.

Die allgemeine Eindickung nun, welche das Blut unzweifelhaft im Verlaufe solcher chronischen Stauungszustände aufweist, und wie sie anscheinend am ausgesprochensten bei allgemeiner Cyanose infolge von kongenitalen Fehlern des rechten Herzens beobachtet wird, ist meines Erachtens ganz vorzugsweise **aus den Verhältnissen des Lungenkreislaufs** zu erklären, auf welche beim Kapitel der „Respiration" des näheren eingegangen ist. Vergegenwärtigt man sich die anatomischen und physiologischen Veränderungen, welche der Lungenkreislauf bei derartigen Stauungszuständen aufweist, so ergibt sich, daß hier erstens die Kapillaren übermäßig ausgedehnt sind, mit einem beträchtlich vergrößerten Umfange in die Alveolen hineinragen und damit dem Luftstrom eine viel größere Fläche bieten, als in der Norm. Zweitens ist zu berücksichtigen, daß die starke Verlangsamung des Blutstromes an und für sich eine beträchtliche Steigerung der Wasserabgabe durch die Atmungsluft bedingt, welche durch beschleunigte Respiration noch weiter gesteigert wird. Alle diese Faktoren zusammengenommen müssen unzweifelhaft eine erhebliche Eindickung des Blutes im kleinen Kreislaufe bewirken, welches demgemäß, entgegengesetzt der Anschauung von Oertel, eingedickt in die Arterien gelangt und im Kapillarkreislaufe durch Diffusionsverhältnisse unter Umständen verdünnt wird.

Wenn demgegenüber v. Limbeck die Frage aufwirft, weshalb bei dem Überschuß an Flüssigkeiten in den Geweben dieser Kranken das

Blut nicht wasserreicher werde, und damit meine Ansicht zu widerlegen glaubt, so ist diese Frage meines Erachtens ebenso schwer zu beantworten, wie die, weshalb der Urin dieser Kranken so spärlich und konzentriert ist, da doch Flüssigkeit allenthalben im Körper überschüssig vorhanden ist.

Wie wir oben (S. 91) ausführlicher sahen, ist der Flüssigkeitsaustausch zwischen Blut und Geweben an ein ungestörtes Funktionieren des vasomotorischen Nervenapparates gebunden, und dieser wieder steht in so untrennbarem Zusammenhange mit dem Blutdrucke, daß schon aus dieser Tatsache die Störung des Flüssigkeitsaustausches bei dem dauernd gesunkenen arteriellen Drucke Herzkranker zu erklären ist.

Das Blutserum, welches sich aus einem derartig eingedickten Blute beim Stehen außerhalb des Körpers absetzt, zeigt eine auffällig niedrige Konzentration, und man muß daher annehmen, daß der Flüssigkeitsgehalt eines solchen Blutes im ganzen verringert und dieses spärliche Plasma außerdem von abnorm dünner Beschaffenheit ist. Daß diese Verdünnung der Blutflüssigkeit im Zusammenhange mit einer allgemeinen Verdünnung der Gewebsflüssigkeiten infolge von mangelhafter Wasserausscheidung durch die Nieren steht, wie Oertel annimmt, halte ich ebenfalls für sicher.

Aus zahlreichen in meiner erwähnten Arbeit aufgeführten Beispielen geht hervor, daß auch bei dem infolge chronischer Zirkulationsstörung eingedickten Blute bei Abnahme der Herzkraft eine Verwässerung des Blutes durch Eintritt von Gewebsflüssigkeit in die erweiterten Kapillaren stattfindet. Dieser Zustand von chronischer Blutstauung, zu welchem sich eine vermehrte Schwäche der Herzaktion hinzugesellt, bietet alsdann das auffallende Bild einer etwa normalen oder leicht herabgesetzten Gesamtkonzentration bei hochgradig verwässerter Beschaffenheit des Serum.

Die Beschaffenheit des Blutes bei Zirkulationsstörungen wird demnach durch zwei Faktoren beherrscht: 1. durch die Herabsetzung des arteriellen Blutdruckes, 2. durch die Stauung des Blutes in verschiedenen Gefäßprovinzen, und es ist in späteren Stadien der Kompensationsstörung natürlich sehr schwer, in jedem Einzelfalle eine ganz sichere theoretische Erklärung für die eigenartige Blutmischung aufzustellen.

Als ein 3. Faktor ist in neuester Zeit die Erhöhung der Viskosität des Blutes infolge von CO_2-Überladung von v. Korányi, Breitner und Bence hervorgehoben worden. Diese Autoren schließen aus ihren Untersuchungen, daß die Zunahme der inneren Reibung des

Blutes bei Herzfehlern mit Stauungen nicht allein durch die gesteigerte Konzentration, d. h. Eindickung des Blutes bedingt werde, sondern daß die Kohlensäure als solche die Viskosität des Blutes steigere, woraus sich die günstige Wirkung von Sauerstoffinhalationen, wenigstens zum Teil als reibungvermindernde Potenz erklären soll.

Meine Untersuchungsergebnisse sind in der Folgezeit von Piotrowski vollkommen bestätigt worden, und dieser Autor schließt sich auch durchaus meiner Erklärung der Flüssigkeitszunahme im Beginne der Kompensationsstörung an. Weiterhin hat Askanazy in sehr ausgedehnten und sorgfältigen Untersuchungen in den verschiedenen Stadien der Zirkulationsstörung mit den meinigen ganz gleichsinnige Veränderungen im Blute gefunden, besonders auch die auffällige wasserreiche Beschaffenheit des Serum bei annähernd normaler Gesamtkonzentration in den späteren Stadien der Kompensationsstörung. Askanazy hat ferner, um die Oertelsche Angabe über die Eindickung des Blutes im venösen System und Verdünnung durch die Lymphzufuhr aus dem Ductus thoracicus zu prüfen, Blut von derartigen Kranken in der Agone aus einer Vene und unmittelbar nach dem Exitus aus dem rechten Herzen entnommen, wobei sich keineswegs die von Oertel behauptete Verdünnung des Herzkammerblutes fand, vielmehr in einigen Fällen sogar eine leichte Eindickung.

Diese Ergebnisse bestätigen vollständig meine frühere Ansicht, daß das Blut keineswegs im venösen Gebiete eingedickt wird, sondern sprechen für die Annahme, daß diese Eindickung vorzugsweise im Lungenkreislaufe stattfindet. In bezug hierauf meint Askanazy, daß außer der vermehrten Abdunstung vielleicht auch durch die CO_2-Überladung des Blutes eine paralysierende Einwirkung auf die Gefäße des ganzen Körpers (nicht nur der Lunge) derartig ausgeübt werde, daß dieselben durchlässiger werden.

Eine sehr interessante Bestätigung meiner Ansicht, daß der Austausch von Blut- und Gewebsflüssigkeiten bei derartigen Zirkulationsstörungen im Lungenkreislaufe zu suchen sei, ist in neuester Zeit durch die, bereits auf S. 89 erwähnten Versuche von O. Hess gebracht worden, welche ergaben, daß bei plötzlicher experimenteller Blutdrucksenkung das Venenblut durch Wasseraufnahme aus den Körpergeweben verdünnt wird, und daß diese vermehrte und verdünnte Blutmenge in der Lunge durch Flüssigkeitsabgabe an das Lungengewebe wieder konzentrierter wird, weil der vermehrten Blutmenge das Kapillargebiet der Lunge gewissermaßen zu enge wird.

Auch Hess führt die Konzentrationsabnahme des Blutes bei Dekompensationen des Herzens auf vermehrten Übertritt von Lymphe

in das Blut zurück und ist der Ansicht, daß neben den von mir angeführten anatomischen Veränderungen der Lungenkapillaren und neben der Wirkung von Dyspnoe bei chronischen Dekompensationen die Wasserabgabe aus dem Blute in das Lungengewebe allein schon infolge der vermehrten Blutmenge sowie der relativen Engigkeit der Lungenkapillaren stattfindet, wodurch dann in gewissen Fällen eine abnorme Konzentration des Blutes bewirkt werden kann.

Außerdem möchte ich auf Grund eigener Untersuchungen noch darauf aufmerksam machen, daß der geringere Eiweißgehalt des Serum bei den chronischen Herzfehlern zum Teil in der allgemeinen hydropischen Durchtränkung der Gewebe und Gewebsflüssigkeit, zum Teil wohl aber auch in der chronischen Unterernährung seinen Grund hat, da diese Kranken häufig wegen starker Appetitslosigkeit und der Stauungen in der Magendarmschleimhaut lange Zeit hindurch ungenügende Mengen von Nährstoffen in sich aufnehmen.

Neuere Untersuchungen von Lebedeff über das Blut bei experimentell erzeugten Herzklappenfehlern bei Tieren halte ich wegen des unkontrollierbaren Einflusses der hierbei nötigen Verletzungen nicht für beweisend in bezug auf die Verhältnisse der menschlichen Pathologie.

Diese wichtigen Verhältnisse im Blute bei beginnenden und ausgebildeten Kompensationsstörungen des Herzens sind in den bekannten Werken von v. Jürgensen über die Insuffizienz des Herzens und von Krehl in dem bezüglichen Kapitel seiner allgemeinen Pathologie eingehend gewürdigt worden, und die genannten Autoren schließen sich im allgemeinen meinen Erklärungen dieser Blutveränderungen an.

In auffälliger Weise dagegen sind die Veränderungen der Blutmischung bei Herzkranken von anderen Autoren auf diesem Gebiete in der letzten Zeit vernachlässigt worden, denn während man noch im Jahre 1888 auf dem Kongresse für innere Medizin unter dem Einflusse der Oertelschen Lehre der Beschaffenheit des Blutes bei Herzkrankheiten und speziell bei Herzinsuffizienz ein besonderes Gewicht beilegte, wurde auf dem Kongresse des Jahres 1899 in zwei ausführlichen Referaten und vielseitiger, sich anschließender Diskussion „über die Insuffizienz des Herzmuskels“ der Blutmischung von keinem Autor auch nur mit einer Silbe Erwähnung getan, vielmehr wurde diesmal die ganze Debatte beherrscht von den Erörterungen über den „Herzmuskel“.

So sehr auch nach meinen eigenen obigen Ausführungen die Kraftleistung des Herzmuskels in den Vordergrund der ganzen Symptome bei eintretender Insuffizienz gestellt werden muß, so sehr wird doch im späteren Verlaufe der Kreislaufstörungen der Herzmuskel selbst

durch die eingetretenen Blutveränderungen in Mitleidenschaft gezogen. Durch die Zunahme des Volumens der roten Blutkörperchen und die Abnahme der Plasmamenge, durch lokale Stauungen dieses eingedickten Blutes infolge der geschwächten Herzkraft, infolge des herabgesetzten Tonus der Gefäße und infolge der erhöhten inneren Reibung des Blutes entstehen meines Erachtens die wichtigsten und für die Therapie schwierigsten Störungen im Gesamtorganismus.

Ich bin daher der Ansicht, daß Erörterungen über die Insuffizienz des Herzens sehr einseitig bleiben, wenn sie sich auf die Veränderungen des Myocards beschränken, vielmehr bildet hier das pathologische Verhalten des Herzmuskels mit dem des vasomotorischen Apparates und der Blutmischung ein untrennbares Ganzes, in dem das fehlerhafte Funktionieren des einen Systems unfehlbar auch die anderen in Mitleidenschaft zieht.

Bezüglich meiner oben erwähnten Annahme, daß die Konzentrationszunahme des Blutes bei chronischen Kreislaufstörungen vorzugsweise durch vermehrte Abdunstung im Kapillarsystem der Lungen zustande komme, führe ich Beobachtungen über therapeutische Maßnahmen an, welche ich auf Grund dieser Annahme seit Jahren an derartigen Kranken mit starker Dyspnoe, Cyanose, Stauungskatarrh der Lungen, Ödemen usw. gemacht habe.

Man beobachtet nämlich, daß diese Kranken sich ungemein erleichtert fühlen, wenn man sie Wasserdämpfe inhalieren läßt, um der vermehrten Wasserabgabe im kleinen Kreislaufe entgegenzuwirken, und wenn hiermit natürlich auch keine Beseitigung der Cyanose eintritt, so ist doch in dem ganzen qualvollen Zustande dieser Kranken jede Erleichterung der Beschwerden wertvoll, ebenso wie auch die Venaesectio durch Verdünnung des Blutes und Herabsetzung der inneren Reibungswiderstände bei diesen Kranken vorübergehend sehr erleichternd wirkt.

Blutneubildungstheorie. In einer ganz anderen Weise ist neuerdings von Pierre Marie, Reinert (2) u. a. die Vermehrung der Zahl der roten Blutkörperchen bei Blutstauungen, sowie von Fromherz die Polycythämie oder der Morbus coeruleus bei kongenitalen Herzfehlern gedeutet worden, indem diese Autoren annehmen, daß die hier vorhandene Hyperglobulie auf einer Neubildung der roten Blutkörperchen beruhe, die nach Analogie der Beobachtungen im Höhenklima auf den Reiz der Sauerstoffverarmung hin erfolge. Diese letztgenannte Theorie wird unten eingehend erörtert werden, und ich verweise, um Wiederholungen zu vermeiden, auf diese Stelle. In bezug auf die hier speziell vorliegenden Verhältnisse geht die Unhaltbarkeit

dieser Theorie der Blutkörperchenneubildung am klarsten daraus hervor, daß bei Herzkranken die sog. Hyperglobulie keineswegs zu Zeiten wirklicher Atemnot am stärksten ist, wenn die Kompensationsstörung sich ausbildet, sondern erst in den späteren Stadien, wenn das ganze Krankheitsbild von dem Phänomen der Blut- und Lymphstauung beherrscht wird. Es besteht also gerade das Gegenteil von dem, was man gemäß der erwähnten Hypothese erwarten sollte, und ich glaube daher, daß dieselbe hier ebensowenig zutreffend ist, wie für die Verhältnisse im Höhenklima.

Nebenbei bemerkt, würde das ganze teleologische Prinzip dieser Blutzellenneubildungstheorie durch eine derartige Hyperglobulie bei Herzkranken auf den Kopf gestellt werden, denn, wie wir sahen, bedingt die überschüssige Anhäufung der Erythrocyten durch die Erhöhung der inneren Reibung und Stase gerade die schwersten Hindernisse für die Wiederherstellung der Herzkraft; die Natur würde also dem Organismus mit dieser angeblichen Neubildung den schwersten Schaden zufügen, denn nicht durch eine Neubildung, sondern, wie wir bemerkten, im Gegenteil durch eine Beseitigung der überschüssigen Blutzellen mittels des Aderlasses wird diesen Kranken geholfen.

Schließlich möchte ich bemerken, daß ich in zahllosen mikroskopischen Blutuntersuchungen, die ich im Laufe der Zeit selbst ausgeführt oder in Kursen bei meinen Zuhörern kontrolliert habe, niemals bei Zirkulationsstörungen Erscheinungen an den Erythrocyten gefunden habe, die auf eine gesteigerte Neubildung hinweisen.

Hämoglobin. Landois erwähnt, daß unter anderem eine erhöhte Venosität des Blutes die Widerstandsfähigkeit der roten Blutkörperchen herabsetzt. Auch aus eigenen Beobachtungen an einer Anzahl von Fällen geht hervor, daß in dem hochkonzentrierten Stauungsblute bei Herzfehlern im Zustande der Kompensationsstörung das Hämoglobin abnorm lose an das Stroma gebunden ist. Wahrscheinlich besteht bei derartigen Patienten keine eigentliche Hämoglobinämie, vielmehr zeigte sich bei unseren Patienten, daß bei dem aus der Vene entnommenen und vorsichtig aufbewahrten Blute eine Diffusion von Hämoglobin in das Blutserum stattfand, welche unter gesundhaften Verhältnissen nicht zu beobachten und in derartigen Fällen jedenfalls als eine postmortale Erscheinung zu deuten ist. Immerhin bedeutet dies Phänomen, wie gesagt, eine abnorm lose Bindung des Hämoglobin, und es ist sehr wahrscheinlich, daß in derartigen Fällen ein stärkerer Zerfall der weniger widerstandsfähigen roten Blutkörperchen in der Leber stattfindet, und infolge hiervon eine vermehrte

Gallenfarbstoffbildung mit konsekutivem Icterus zustande kommt. Tatsächlich findet man das Auftreten von Icterus bei Herzkrankheiten mit gestörter Kompensation sehr häufig, und es dürfte geboten sein, der erwähnten Herabsetzung der Widerstandsfähigkeit der roten Blutkörperchen bei Herzkranken eine gewisse ätiologische Rolle bei der Entstehung des Icterus zuzuschreiben, welche man bisher im allgemeinen auf eine Kompression der Gallengänge durch die ausgedehnten, gestauten Blutgefäße zurückzuführen pflegte.

Leukocyten. Die farblosen Blutzellen erleiden bei chronischen Herzerkrankungen keine irgendwie charakteristischen Veränderungen. Durch Experimente an Tieren hat Omelianski nachgewiesen, daß durch vasomotorische Lähmungen keine nennenswerten Änderungen der Leukocytenmenge in den Gefäßen eintreten. Bei künstlicher Erzeugung von passiver Hyperämie beobachtete er eine leichte Zunahme der Leukocyten. Bei eigenen zahlreichen Untersuchungen an Herzkrankheiten habe ich keine nennenswerten numerischen und morphologischen Veränderungen der Leukocyten in den verschiedenen Stadien der gestörten Herztätigkeit konstatieren können. Die Zahlen hielten sich in der Regel in mittleren Durchschnittswerten.

Literatur.

Askanazy. Über den Wassergehalt d. Blutes bei Kreislaufstörungen usw. Dt. Arch. f. klin. Med. Bd. 59. 1897. S. 385.

v. Bamberger. Über die Anwendbarkeit der Oertelschen Heilmethode bei Klappenfehler des Herzens. Wien. klin. Wochenschr. 1888. Nr. 1.

Banholzer. Über das Verhalten d. Blutes bei angeborener Pulmonalstenose. Centralbl. f. inn. Med. 1894. Nr. 28.

Becquerel u. Rodier. Unters. über die Zusammensetzung d. Blutes usw. Deutsch. Erlangen 1845.

Bence. Klin. Unters. über die Viskosität des Blutes usw. Dt. med. Wochenschr. 1905. Nr. 15.

Benczur u. Czatary. Über das Verhältnis der Ödeme zum Hb-Gehalt des Blutes. Dt. Arch. f. klin. Med. Bd. 46. 1890. S. 478.

Breitner. Die Rolle der Viskosität d. Blutes im Kreislaufe bei Herzkranken. Ref. Fol. haematol. 1905. S. 448.

Cohnheim. Über venöse Stauung. Virch. Arch. Bd. 41. 1867. S. 220.

Copeman. Brit. med. Journ. I. 1891. S. 161.

Frommherz. Münch. med. Wochenschr. 1903. Nr. 40.

Grawitz, E. Über die Veränderungen der Blutmischung infolge von Zirkulationsstörungen. Deutsches Arch. f. klin. Med. Bd. 54. 1895. S. 588.

Hammerschlag. Über Hydrämie. Zeitschr. f. klin. Med. 21. 1892.

Jahn. Dissertation. Greifswald.

v. Jürgensen. Erkrankungen der Kreislaufsorgane. Wien 1899.

Kisch. Diskussion. Verhandl. d. VII. Kongr. f. inn. Med. 1888.

Krehl. Pathologische Physiologie. Leipzig 1898.

Landois. Lehrb. d. Physiol. 1893.

Lebedeff. Arch. des scienc. biologiques. 1. X. 1903. Nr. 3.
Leichtenstern. Unters. über den Hb-Gehalt des Blutes. Leipzig 1878. S. 87.
Lichtheim. Die chronischen Herzmuskelerkrankungen und ihre Behandlung. Verhandl. d. VII. Kongr. f. inn. Med. 1888.
v. Limbeck. Klin. Pathol. d. Blutes. 1896.
Malassez. Arch. d. physiol. norm. et pathol. X. Sér. 1874. S. 49.
Marie, Pierre. Sem. médic. 1895. Nr. 5.
Maxon. Dt. Arch. f. klin. Med. Bd. 53. 1894. S. 399.
Menicanti. Dt. Arch. f. klin. Med. Bd. 50. 1892.
Naunyn. Über den Hb-Gehalt des Blutes bei verschiedenen Krankheiten. Korresp.-Blatt f. Schweizer Ärzte. 1872. S. 300.
v. Noorden. Lehrb. d. Pathol. d. Stoffwechsels. S. 322.
Oertel. 1. Allgemeine Therapie der Kreislaufsstörungen. Leipzig 1884. — 2. Beiträge zur physikalischen Untersuchung des Blutes. Dt. Arch. f. klin. Med. Bd. 50. 1892. S. 293.
Omelianusky. De l'influence de troubles circulatoires locaux sur la constitution morph. du sang. Arch. des sciences. biol. de St. Pétersb. III. 1894. S. 131. (Ref. i. Centralbl. f. d. med. Wiss. 1895. S. 477.)
Oppenheimer. Dt. med. Wochenschr. 1889. Nr. 42—44.
Peiper. Centralbl. f. klin. Med. 1891. S. 217.
Penzoldt. Einiges über Blutkörperchenzählungen in Krankheiten. Berl. klin. Wochenschr. 1881. S. 457. (Nach Untersuchungen von G. Tönissen.)
Piotrowski. Zur Lehre von den organ. Veränderungen des Blutes bei Herzfehlern. Wien. klin. Wochenschr. 1896. Nr. 24.
Reinert (1). Zählung der Blutkörperchen. 1891. — (2) Münch. med. Wochenschr. 1895. Nr. 15.
Schmaltz. Dt. med. Wochenschr. 1891. Nr. 16.
Schneider. Über die morphol. Verhältnisse des Blutes bei Herzkrankheiten und Carcinom. Dissert. Berlin 1888.
Schwendter. Dissert. Bern 1888.
Siegl. Über die Dichte des Blutes. Wien. klin. Wochenschr. 1891. S. 606.
Stintzing u. Gumprecht. Wassergehalt u. Trockensubstanz des Blutes beim gesunden u. kranken Menschen. Dt. Arch. f. klin. Med. Bd. 53. 1894. S. 465.

XXI. Kapitel.

Erkrankungen des Respirationsapparates.

A. Allgemeines.

Die Erkrankungen der Lunge müssen bei der wichtigen Rolle, welche dieses Organ als Stätte des respiratorischen Gaswechsels im Blutleben spielt, naturgemäß einen bedeutenden Einfluß auf die Konstitution des Blutes ausüben. Wenn trotzdem die Kenntnis über Veränderungen des Blutes bei Lungenkrankheiten bisher nicht besonders umfangreich ist, und wenn ferner die vorliegenden Beobachtungen größtenteils noch hypothetischer Natur sind, so liegt dies an den Schwierigkeiten, welche sich gerade hier der chemischen Analyse und dem Experimentalstudium entgegenstellen.

Austausch von Sauerstoff und Kohlensäure im Blute der Lunge. Der Sauerstoff ist im arteriellen Blute zu etwa 21 Volumprozent, im venösen Blute zu ca. 12 Volumprozent, enthalten. Der Sauerstoff ist zum geringeren Teile in der Blutflüssigkeit physikalisch absorbiert, zum größeren Teil in lockerer Form chemisch an das Hämoglobin gebunden — Oxyhämoglobin. Die Versorgung des Blutes mit O_2 findet in der Lunge unter dem hohen Partialdruck des O_2 durch Diffusion aus der Luft der Alveolen in das Plasma statt, aus welchem durch chemische Vorgänge der Übertritt in die roten Blutkörperchen erfolgt. In den Geweben gibt das sauerstoffreiche Blut an die des O_2 bedürftigen Zellen einen Teil seines Bestandes ab; gleichzeitig tritt infolge des daselbst herrschenden hohen Partialdruckes der Kohlensäure die letztere in das Blut, um in der Lunge wiederum infolge des dort vorhandenen niederen Partialdrucks für CO_2 durch Dissociation zur Ausscheidung zu gelangen. Die CO_2 ist im arteriellen Blute zu etwa 38 Volumprozent, im venösen zu ca. 46 Volumprozent, und zwar zum größten Teil als Bikarbonat im Plasma, zum geringeren Teil, etwa ein Fünftel der Gesamtmenge, in den roten Blutkörperchen enthalten (Bohr).

Nicht der gesamte bei der Inspiration aufgenommene Sauerstoff verläßt den Körper in der Exspirationsluft, es wird vielmehr bei gemischter Nahrung ein Teil desselben zur Verbrennung der Eiweißstoffe und Fette verbraucht. Der respiratorische Quotient $\frac{CO_2}{O}$, d. h. das Verhältnis der bei der Atmung ausgeschiedenen Kohlensäure zum aufgenommenen Sauerstoff, nähert sich bei vorwiegend Kohlehydrate haltender Nahrung der Zahl 1, sinkt dagegen bei eiweißreicher Nahrung bis 0,6.

Der dritte gasförmige Bestandteil des Blutes, der Stickstoff, ist im arteriellen und venösen Blute in annähernd gleichen Mengen enthalten.

Sonstige Unterschiede zwischen arteriellem und venösem Blute. Der Unterschied zwischen den beiden Blutarten besteht aber nicht lediglich in dem verschiedenen Verhalten des O_2 und der CO_2, vielmehr haben sich noch andere feinere Unterschiede bei neueren Untersuchungen ergeben.

Zunächst ist zu erwähnen, daß Beobachtungen über die Zusammensetzung des arteriellen und venösen Blutes schon vor langen Jahren ausgeführt sind, und daß bereits von der Mitte des vorletzten Jahrhunderts (1753) eine Arbeit von Hammerschmidt vorliegt, welcher das Blut eines Hundes aus Carotis und Jugularis in Zylindern in gleicher Gewichtsmenge auffing und in geschlossenem Raum vier Tage ruhig stehen ließ. Hierauf konstatierte er eine größere Gewichtsabnahme für das arterielle als für das venöse Blut und schloß, daß ersteres reicher an flüssigen und wässerigen Bestandteilen sei als das letztere. Zahreiche Untersucher haben sich mit verschiedenem Erfolge weiter mit dieser Frage beschäftigt. Auf genauere Literatur kann hier verzichtet werden; dieselbe findet sich bei Fr. Krüger zusammengestellt. Die erste Klärung in den widersprechenden Angaben bei diesen Befunden brachten Cohnstein und Zuntz, welche nachwiesen, daß durch die bei der Blutentnahme bedingte Stauung in den Venen das Blut eingedickt werde und dadurch die höheren Werte, welche die meisten Autoren für die Trockensubstanz des Venenblutes gefunden hatten, zu erklären seien. Sie fanden die roten Blutkörperchen im arteriellen und venösen Blute in gleicher Menge. Diese Angaben wurden voll bestätigt und erweitert durch Fr. Krüger, welcher den Gehalt an Trockenrückständen und Hämoglobin im Blute der Carotis und Jugularis gleich hoch fand, ebenso wie auch Röhmann und Mühsam.

Abgesehen hiervon haben sich bei neueren Beobachtungen gewisse Veränderungen im CO_2-Blute ergeben, welche nach Hamburger darin bestehen, daß die Isotonie der roten Blutkörperchen (s. S. 80)

durch Einleiten von CO_2 erhöht wird, und daß sich ferner unter dem Einflusse der CO_2 die Permeabilität der roten Blutkörperchen ändert, so daß die Stoffe der roten Blutkörperchen und des Plasma ausgetauscht werden, und zwar treten vorwiegend Chloride und Wasser aus dem Plasma in die roten Blutkörperchen, während der Eiweiß- und Alkaligehalt des Serum, sowie auch der Gehalt an Phosphorsäure, Fett und Zucker zunimmt.

Nach v. Limbeck, welcher die Erhöhung der Isotonie der roten Blutkörperchen gleichfalls im CO_2-Blute konstatierte, erleidet das Plasma durch den Übertritt von Wasser und Chloriden in die roten Blutkörperchen eine Einengung, also Volumenverminderung, welche vielleicht die von Hamburger gefundene Zunahme des Gehalts an Eiweiß usw. in der Raumeinheit des Serum erklärt. Die roten Blutkörperchen quellen nach v. Limbeck infolge der Aufnahme von Wasser, Salzen und Trockensubstanz, vergrößern demnach ihr Volumen, und durch Lufteinleitung wird dieses Verhältnis wieder ausgeglichen.

Hiermit steht im Zusammenhange die bereits im vorigen Kapitel erwähnte Zunahme der Viskosität des Blutes, welche von v. Koranyi, Breitner und Bence bei CO_2-Überladung nachgewiesen wurde.

Von Zuntz, Lehmann sowie Hamburger wurde im CO_2-Blute eine erhöhte Alkaleszenz des Serum konstatiert, welche nach diesen Autoren darauf zurückzuführen ist, daß unter dem Einflusse der CO_2 an Stelle der aus dem Serum in die roten Blutkörperchen tretenden Chlorverbindungen alkalische Bestandteile aus den Zellen in das Plasma übertreten und somit die Alkaleszenz des letzteren steigern.

Die Sauerstoffaufnahme des Blutes im Kapillarsystem des kleinen Kreislaufs ist in weiten Grenzen unabhängig von dem vorhandenen Sauerstoffgehalt der Respirationsluft, da man gefunden hat, daß bei künstlich gesteigertem Partialdruck des O_2 in den Lungen (Lukjanoff) keine Vermehrung der Sauerstoffmenge im Blute stattfindet. Andererseits vermag selbst bei beträchtlicher Herabsetzung des O_2-Partialdruckes das Blut sich mit Sauerstoff zu sättigen, wie die Untersuchungen von P. Bert, A. Fränkel und Geppert erwiesen haben, welch letztere fanden, daß Hunde bei einer Herabsetzung des Luftdruckes bis zu 410 mm Hg, also bei einer Luftverdünnung, welche einer Höhe von 4900 m (Höhe des Mont-Blanc) entspricht, ihr Blut ebenso gut mit Sauerstoff zu sättigen vermochten, wie bei normalem Luftdruck von 760 mm, und daß erst bei weiterem Absinken des Luftdruckes Abnahme der Sauerstoffsättigung zu konstatieren war. Auch Löwy hat neuerdings bei Versuchen am Menschen gefunden, daß weder eine Verdichtung der Luft bis auf 1400 mm Hg und Vermehrung des Sauerstoffs über das Doppelte, noch eine Verdün-

nung der Atmosphäre bis zur alveolären O-Spannung von 40—45 mm Hg eine Änderung der O-Aufnahme und CO_2-Ausscheidung bedingen, und daß erst bei tieferem Sinken der O-Spannung der respiratorische Quotient steigt.

Aber nicht nur von der vorhandenen O_2-Menge ist die O_2-Sättigung des Blutes bis zu gewissem Grade unabhängig, sondern auch die im Blute enthaltenen Quantitäten von Hämoglobin sind anscheinend nicht ohne weiteres maßgebend für den O_2-Reichtum des Blutes. Schon die Untersuchungen des respiratorischen Gaswechsels von Kraus, Chvosteck und Bohland ergaben, daß bei schweren Anämien der Sauerstoffverbrauch keineswegs kleiner, manchmal eher größer als bei Gesunden war. Biernacki hat neuerdings durch direkte Analysierung der Blutgase bei Gesunden und Kranken festgestellt, daß weder in pathologischen Fällen mit normalem Eisen- resp. Hb-Gehalt, noch auch bei Kranken mit starker Verminderung des Hämoglobin die auspumpbare O_2-Menge von der Norm abweicht. Nur bei Hb-Armut höchsten Grades (Karzinom und Leukämie) war die O_2-Menge herabgesetzt. Es zeigt sich aus den Zahlen von Biernacki, daß bei Hb-Armut die relative O_2-Menge der vorhandenen Hb-Quantität beträchtlich steigt, daß, wenn z. B. ein Gesunder bei 21,12% Trockensubstanz des Blutes 0,0445 g Fe und 20,77 ccm O in 100 ccm Blut aufwies, auf 0,01 g Fe 4,67 ccm O kommen; dagegen bei einer Nephritis mit 16,58% Trockensubstanz des Blutes auf 100 ccm Blut 0,0222 g Fe und 20,81 ccm O, somit auf 0,01 g Fe 9,37 ccm O kommen, daß also das vorhandene Hb die doppelte Menge Sauerstoff wie beim Gesunden enthält.

Auch Bohr und Mallet nehmen an, daß das Hämoglobin in verschiedenen Zuständen verschiedene Mengen von Sauerstoff zu binden vermag, doch haben dagegen Kraus, Kossler und Scholz bei ihren Versuchen an verschiedenen Blutproben von gesunden und anämischen Menschen gefunden, daß es nur einerlei Hb gibt und daß die Menge des vorhandenen Hb in direktem Verhältnisse zu der Menge des auspumpbaren Sauerstoffes steht.

Neuerdings hat Mohr gefunden, daß nach Blutverlusten die Sauerstoffversorgung durch eine Mehrleistung des Hb besorgt wird derart, daß das Bindungsvermögen des Hb für Sauerstoff steigt.

Ganz allgemein galt bisher die Annahme, daß bei Verringerung der Sauerstoffzufuhr, bei vermehrtem CO_2-Gehalt im Blute und **bei Verminderung der Sauerstoffträger der respiratorische Gaswechsel durch Beschleunigung des Blutumlaufes und der Atemzüge ausgeglichen werde.** Eine andere Anschauung hat sich indes in letzter Zeit dahin geltend gemacht, daß bei gewissen Zuständen von Verringerung der Sauerstoffspannung ein eigentümliches kompensato-

risches Verhalten der blutbildenden Organe zum Ausgleich der angeblich vorhandenen unvollständigen Sättigung des Blutes mit O eintreten soll, darin bestehend, daß **durch Neubildung zahlreicher roter Blutkörperchen die Sauerstoffträger vermehrt und die Fähigkeit der Sauerstoffversorgung der Gewebe dadurch dem Blute** bewahrt werde. Bei dem erheblichen theoretischen und praktischen Interesse, welches dieses Verhalten des Blutes besitzt, lasse ich zunächst die tatsächlichen Beobachtungen folgen.

Das Blut im Höhenklima.

Es hat sich erwiesen, daß die Zahlen der roten Blutkörperchen in der Raumeinheit bei zunehmender Erhebung über dem Meeresboden in anscheinend ganz gesetzmäßiger Weise zunehmen, so daß gegenüber den normalen 4,5—5 Mill. roter Blutkörperchen in der Ebene, auf den Höhen der Kordilleren, bei einer Erhebung über dem Meeresboden um 4392 m die Zahl der roten Blutkörperchen ca. 8 Mill. im Kubikzentimeter beträgt.

Die ersten Untersuchungen Paul Berts, welche den Anstoß zu zahlreichen Fortsetzungen bildeten, gingen aus Erwägungen hervor, welche sich an die bei Luftschiffahrten und Hochgebirgstouren beobachteten üblen Zufälle knüpften und bezogen sich auf trockene Blutproben verschiedener Tiere, die ihm aus Bolivia von einer Höhe von 3700 m zugesandt waren und bei der Analyse eine erheblich größere O-Kapazität aufwiesen, als Blut von Tieren des Flachlandes. Bert schloß hieraus, daß bei einem Aufenthalt in der Höhe von 2000 m über dem Meeresspiegel und darüber ein Zustand von Anoxyhämie einträte, den zu kompensieren das Blut hämoglobinreicher würde.

Dieser Gedanke wurde zunächst besonders von Viault aufgenommen, der sich die Frage vorlegte, welche Faktoren es ermöglichen könnten, daß der Mensch in der rarefizierten Luft des Höhenklimas leben kann, und die Frage dahin beantwortete, daß es eine Beschleunigung der Atmung und des Pulses oder eine Zunahme des Hämoglobin im Blute, ferner eine größere O-Kapazität, oder ein vermindertes O-Bedürfnis der Gewebe, d. h. Verringerung der Verbrennungsprozesse im Körper sein können, die das ungestörte Befinden im Höhenklima ermöglichen. Wir verdanken Viault zahlreiche exakte Zahlen, welche sich auf das numerische Verhalten der roten Blutkörperchen beziehen; ferner hat derselbe Hb-Bestimmungen auf kolorimetrischem Wege ausgeführt.

Von besonderem Interesse ist, daß Viault durch exakte Untersuchung des O_2-Gehaltes im Blute nachwies, daß das Blut auf der

Höhe der Kordilleren in Peru, 4392 m über dem Meeresspiegel, dieselbe Menge O_2 enthielt, wie in der Ebene; daß der Zustand von Anoxyhämie, den Bert auf Grund seiner Experimente für das Höhenklima postulierte, also nicht besteht. Doch ist auch Viault der Ansicht, daß ein Einfluß der Rarefikation der Luft auf den Hb-Gehalt des Blutes derart bestehe, daß die Verdünnung der Luft und Verminderung des disponiblen Sauerstoffs durch Vermehrung der Zahl der roten Blutkörperchen ausgeglichen werde. Bei späteren Untersuchungen auf dem Pic du Midi in Frankreich beobachtete Viault ferner das Auftreten zahlreicher kleiner Formen von roten Blutkörperchen im Blute von aus der Ebene heraufgekommenen Menschen und Tieren, während bei solchen, die bereits längere Zeit dort akklimatisiert waren, sich diese Formen nicht mehr nachweisen ließen.

Auch von Müntz wurde im Anschluß an diese Mitteilung Vermehrung der festen Bestandteile des Blutes bei Tieren im Höhenklima konstatiert.

Eine besonders eingehende Bearbeitung wurde nunmehr dieser interessanten Frage von schweizerischer Seite gewidmet, indem Egger bei einem längerem Aufenthalt in Arosa (1800 m über dem Meeresspiegel) auf eine Anregung von Miescher hin die Blutverhältnisse von Menschen und Tieren unmittelbar nach ihrer Ankunft in Arosa und nach längerem Aufenthalte daselbst untersuchte, sowie auch Erfahrungen über die weiteren Veränderungen des Blutes nach der Rückkehr in die Ebene sammelte. Seine Untersuchungen wurden auf die Zahl der roten Blutkörperchen und auf den Hb-Gehalt, letzteres mittels eines von Miescher verbesserten Fleischlschen Hämometers, ausgeführt. Im Anschluß hieran wurden ferner auf Veranlassung von Miescher durch mehrere Studierende analoge Untersuchungen an niedriger gelegenen Orten angestellt, und die Resultate aller dieser Beobachtungen von Egger, ferner Karcher, Suter und Veillon in einem zusammenfassenden Referate von Miescher besprochen, das besonders auch in Rücksicht auf die physiologischen und therapeutischen Schlußfolgerungen für die allgemeine Auffassung über diese interessanten Probleme grundlegend geworden ist.

Als wesentlichste positive Ergebnisse dieser Untersuchungen führe ich hier zunächst nur kurz an, daß Egger im Durchschnitt in Arosa bei gesunden Männern 7 Mill. roter Blutkörperchen in Kubikmillimeter fand, daß bei Gesunden die Vermehrung durchschnittlich 702000, bei Tuberkulösen 982000 im Zeitraum von etwa 14 Tagen betrug; aber auch in den niedriger gelegenen Orten wurden deutliche Vermehrungen der roten Blutkörperchen von den genannten Untersuchern konstatiert.

Auf Einzelheiten dieser Beobachtungen werden wir weiterhin noch zurückkommen.

Nach mancher Richtung hin wurden diese Befunde erweitert durch die Untersuchungen von Wolff und Koeppe in Reiboldsgrün (700 m über dem Meeresspiegel), welche ebenfalls Vermehrung der roten Blutkörperchen im Höhenklima konstatierten und auch das Auftreten zahlreicher kleiner Formen derselben beschrieben. Besonders interessant sind die Angaben dieser Autoren über das zeitliche Auftreten der erwähnten Veränderungen im Blute, aus denen man sieht, mit welcher erstaunlichen Schnelligkeit die Zunahme der roten Blutkörperchen beim Übergang aus der Ebene in das Höhenklima zuwege kommt. Die genannten Untersucher beobachteten schon nach den ersten 24—36 Stunden der Anwesenheit auf der erwähnten Höhe ein rapides Ansteigen der Zahl, im Mittel um 1 Mill. im Kubikmillimeter; dann trat eine kurze Periode des Absinkens und darauf wieder ein Anstieg ein, wonach sich die roten Blutkörperchen bei Gesunden im Mittel auf der Höhe von 5,97 Mill. im Kubikmillimeter hielten. Der Hb-Gehalt (im Fleischlschen Apparate) sank im Anfang und stieg danach wieder.

Ähnlich schnelle Schwankungen der Zahl der roten Blutkörperchen beobachtete ferner späterhin Mercier in Arosa, der innerhalb der ersten 24 Stunden des Aufenthaltes in der Höhe eine Zunahme um 6—800000 und 24 Stunden nach erfolgter Ankunft in der Ebene eine Abnahme um etwa 1 Mill. konstatierte.

Späterhin wurde von v. Jaruntowsky und Schröder eine Vermehrung der roten Blutkörperchen bei Aufenthalt in Görbersdorf nachgewiesen; ferner liegen Untersuchungen von Zuntz und Löwy, Schumburg, Schröder und Meissen, Kündig, Römisch, Meyer, Gottstein u. a. aus den verschiedensten hoch und niedrig gelegenen Orten vor, und wir können aus diesen Beobachtungen an den verschiedenen Höhenorten ganz gesetzmäßig mit der Erhebung über den Meeresspiegel fortschreitende Blutkörperchenzahlen bei gesunden und auch kranken Menschen verfolgen, die bis zu 8 Mill. im Kubikmillimeter in der Höhe von 4392 m (Viault) beobachtet sind.

Folgende Tabelle gibt eine Übersicht über diese Verhältnisse:

Es finden sich in

Christiania	im Durchschnitt	4970000	rote Blutk.	(Laache)
Berlin	(50 m über Meereshöhe)	4647500	„ „	(Gottstein)
Hohenhonnef	(236 m „ „)	5332000	„ „	(Schröder)
Zürich	(412 „ „ „)	5752000	„ „	(Stierlein)
Görbersdorf	(561 „ „ „)	5800000	„ „	(Schröder)

Schömberg	(650 m üb. Meereshöhe)	5887500 rote Blutk.	(Schröder)
Reiboldsgrün	(700 „ „ „)	5970000 „ „	(F. Wolff)
Davos	(1560 „ „ „)	6551000 „ „	(Kündig)
Arosa	(1800 „ „ „)	7000000 „ „	(Egger)
Kordilleren	(4392 „ „ „)	8000000 „ „	(Viault).

Diese Tabelle zeigt, daß in einer anscheinend ganz gesetzmäßigen Weise die Zahl der Erythrocyten mit der Erhebung über die Meereshöhe zunimmt. Wie erwähnt, geben die meisten Autoren an, daß diese Vermehrung der Zahlen schon unmittelbar nach der Ankunft in der Höhe zu beobachten ist, so z. B. nach Kündig schon 8 bis 12 Stunden nach der Ankunft seiner Patienten in Davos. Nach diesem Autor nehmen die Zahlen häufig im weiteren Verlaufe des Aufenthaltes in der Höhe noch zu und erreichen das Maximum erst nach mehreren Monaten.

Der Hämoglobingehalt ist nicht von allen Untersuchern gleichzeitig gemessen worden, er erfährt nach den meisten Angaben eine relativ geringere Zunahme als die Erythrocyten und ist z. B. nach Kündig erst nach ca. 3 Wochen den Erythrocytenzahlen konform. Meines Erachtens sind alle diese, mit den gewöhnlichen kolorimetrischen Apparaten erhobenen Hb-Befunde nur mit einiger Vorsicht in direkte Relation zu den Erythrocytenzahlen zu setzen.

Spätere exakte Untersuchungen von Abderhalden bei Tieren, welche von Basel und St. Moritz gebracht wurden, haben einen vollkommenen Parallelismus zwischen dem Anwachsen der Erythrocytenzahl und dem Hb-Gehalt erwiesen.

Hypothese der Blutneubildung. Diese merkwürdigen und an sich unanfechtbaren Untersuchungsresultate hat man in verschiedener Weise zu erklären versucht, und zwar haben Miescher und seine Schüler in Anlehnung an die oben erwähnte Ansicht von Viault, die Hypothese aufgestellt, daß der verringerte Partialdruck des Sauerstoffs im Höhenklima eine genügende Sättigung des Blutes mit O_2 verhindere, und daß dieser ungenügende Zustand des Blutes ausgeglichen werde durch eine auf den Reiz der O_2-Verarmung hin hervorgerufene Neubildung roter Blutkörperchen.

Die Richtigkeit dieser Hypothese vorausgesetzt, hätten wir mit dieser Erscheinung ein interessantes Phänomen hilfsbereiter Tätigkeit der blutbildenden Organe kennen gelernt, deren Reaktion auf O_2-Mangel nach dem Gesagten eine ungemein prompte sein müßte.

Dieser Hypothese der sofort einsetzenden Blutneubildung beim Übergange in das Höhenklima gegenüber habe ich zuerst

darauf hingewiesen, daß sich dieser Deutung der an sich unzweifelhaft richtigen Blutbefunde so schwere klinische Bedenken entgegenstellen, daß dieselbe meines Erachtens unhaltbar ist. Abgesehen davon, daß diese Deutung den erwähnten experimentellen Untersuchungsergebnissen über die Fähigkeit der Sauerstoffsättigung des Blutes bei herabgesetzter O_2-Spannung widerspricht, habe ich darauf hingewiesen, daß, wenn bei der Versetzung in die mäßige Höhe von Reiboldsgrün im Laufe von 24 bis 36 Stunden die Zahl der neugebildeten roten Blutkörperchen eine Million im Kubikmillimeter beträgt, auf das Gesamtblut von etwa fünf Litern eine Summe von 5 Bill. in kürzester Frist neugebildeter roter Blutkörperchen kommt.

Diese Massenhaftigkeit der Zellneubildung auf einen so geringfügigen Reiz hin, wie ihn eine Höhe von 700 m bedingen kann, steht ohne Analogon da. Bei einer so über das Maß des Gewöhnlichen gesteigerten Neubildung der roten Blutkörperchen, wie sie nach Ansicht der Untersucher im Höhenklima eintritt, müßte man das Auftreten solcher Formen, welche sich bei schneller Regeneration finden, also kernhaltiger roter Blutkörperchen, nach allen sonstigen Erfahrungen unbedingt erwarten. Anstatt dessen haben sowohl die früheren, wie die späteren Untersucher lediglich das Auftreten von Mikrocytenformen im Blute beobachtet und zum Teil als Regenerationserscheinung der roten Blutkörperchen gedeutet; doch ist bereits auf S. 116 auseinandergesetzt, daß die Mikrocytenformen keineswegs als Jugendformen im Blute zu betrachten sind. Ein besonderes Gewicht wird ferner von den genannten Autoren darauf gelegt, daß der Hb-Gehalt trotz der Vermehrung der roten Blutkörperchen nicht wesentlich vermehrt sei, doch fragt mit Recht Meißen, weshalb denn dieser ganze Vorgang der Zellvermehrung einen vorteilhaften Einfluß auf den Organismus ausüben soll, wenn der Hb-Gehalt nicht vermehrt ist.

Mit ganz besonderer Schärfe sprechen schließlich gegen die Theorie der Neubildung der roten Blutkörperchen im Höhenklima die Erfahrungen, welche die genannten Untersucher bei Mensch und Tieren gemacht haben, die von der Höhe in die Ebene hinab gelangten. Hierbei wird einstimmig angegeben, daß eine Verminderung der Zahl der roten Blutkörperchen unter diesen Verhältnissen ebenso schnell bis zu den normalen Zahlen des Individuums eintritt, wie die Vermehrung beim Aufstieg, und es sollen demnach diese enormen Mengen neugebildeter roter Blutkörperchen in der kurzen Frist von 24—48 Stunden aus dem Blute verschwinden, ohne irgend welche Störungen zu hinterlassen.

Diese Annahme steht im striktesten Widerspruch mit allen Erfahrungen der klinischen Pathologie; denn wie oben ausführlich erörtert

ist, müßten unter diesen Umständen durch die rapide Degeneration so reichlicher Mengen von roten Blutkörperchen schwerste Störungen im Organismus auftreten.

Auf Grund dieser Erwägungen kam ich zu dem Schlusse, daß die Vermehrungen der Erythrocyten im Höhenklima nicht auf einer Neubildung von Zellen beruhen, sondern daß sie nur **scheinbare Vermehrungen** darstellen, welche sich durch physikalische Beeinflussungen der Blutkonzentration im Höhenklima erklären.

Bis zu diesem Punkte sind meine Ausführungen vom Jahre 1895 von einer größeren Anzahl von Autoren geteilt worden, es ist aber inzwischen in die Diskussion eine ganz andere Fragestellung hineingebracht worden, deren prinzipieller Unterschied gegenüber dem ursprünglichen Thema probandum von den meisten Autoren gar nicht beachtet wird.

Während nämlich die ursprüngliche Frage lautete, **ob durch den Reiz der Sauerstoffverarmung im Hochgebirge eine sofortige Kompensation durch massenhafte Neubildung roter Blutzellen bewirkt werde, gefolgt von einem ebenso raschen Schwinden der Zellen bei der Rückkehr in die Ebene,** ist diese Frage später dahin verschoben worden, **ob durch einen längeren Aufenthalt im Höhenklima eine deutliche Steigerung des Gesamthämoglobins eintrete.** Des prinzipiellen Unterschiedes dieser beiden Fragen sind sich die meisten Autoren gar nicht bewußt geworden, obwohl doch a priori klar ist, daß eine Verneinung der ersten Frage noch keineswegs eine Verneinung der zweiten bedingt.

In bezug auf die erste Frage nach dem Verhalten des Blutes unmittelbar nach dem Übergange in das Höhenklima kann ich auch heute konstatieren, daß meine Hauptargumente gegen die Neubildungshypothese bisher von niemandem widerlegt sind.

Um nur die Hauptpunkte zu betonen, so hat tatsächlich bisher niemand von dem Auftreten von Erythroblasten im Höhenklima zu berichten gewußt, obwohl dieser Befund doch leicht genug zu erheben ist, vielmehr fanden N. und L. Zuntz, A. und J. Löwy auf der Höhe des Monte Rosa absolut normale Erythrocyten, und auch von allen späteren Untersuchern wird ganz gleichsinnig über das Fehlen von Erythroblasten in der Höhe berichtet. Einzig von J. Gaule wurden beim Aufstieg im Luftballon Zeichen gesteigerter Neubildung im Blute beobachtet, jedoch sind diese Angaben durch N. Zuntz und v. Schrötter widerlegt worden, welche bei 10stündigem Aufenthalte im Ballon in Höhen bis zu 5000 Metern absolut keine morphologischen Änderungen an den Erythrocyten fanden. In demselben Sinne berichtet Abderhalden von Untersuchungen im Luftballon.

Meine ferneren Argumente gegen die Möglichkeit so rapid und massenhaft auftretender Zellneubildung beim Aufstieg in die Höhe, sowie auch gegen das schnelle und symptomlose Schwinden der großen Mengen angeblich neugebildeter Zellen nach dem Abstieg in die Ebene sind nur von Schaumann

und Rosenquist angefochten worden, und zwar in einer Arbeit, deren unmotivierte heftige Invektiven gegen meine Person im umgekehrten Verhältnis zu ihren ebenso schwachen wie oberflächlichen Einwänden gegen meine Argumente stehen. Wenn diese Autoren behaupten, daß sie gelegentlich bei Blutregenerationen ebenso starke Erythroeyten-Neubildungen gesehen haben, wie sie im Höhenklima beobachtet werden, so sind die Verfasser vollkommen den Beweis dafür schuldig geblieben, daß sie wirkliche Neubildungen dabei vor sich gehabt haben, denn schon auf S. 370 habe ich diesen Irrtum eines der genannten Autoren bei ähnlichen Zählresultaten im chlorotischen Blute nachgewiesen und kann nur nochmals betonen, daß die Zahlen des Zählapparates ohne gleichzeitige Serumbestimmungen absolut nicht als beweisend für wirkliche Zellzunahmen sind.

Gegen das dritte meiner wichtigsten Argumente, daß das symptomlose Schwinden enormer Mengen von neugebildeten Erythroeyten nach dem Abstieg in die Ebene allen klinischen Erfahrungen widerspricht, zitieren Schaumann und Rosenquist in direkt sinnentstellender Weise die älteren Transfusionsversuche von Worm-Müller und Quincke, aus denen hervorgehen soll, daß bei Hunden nach Bluteinspritzungen weder Ikterus noch Urobilinurie auftritt. Anstatt mir zu imputieren, wie die Autoren dies tun, daß ich diese Arbeiten sehr wohl gekannt, aber meiner Theorie zuliebe nicht zitiert habe, hätten die Autoren bei einem weniger oberflächlichen Studium der sorgfältigen Angaben von Quincke (Dt. Arch. f. klin. Med. Bd. 27. S. 196) sich davon überzeugen können, daß dieser Autor in Übereinstimmung mit Worm-Müller konstatiert hat, daß nach Bluttransfusionen sich das Volumen durch Elimination des Serum verringert und das Blut dadurch zellenreicher wird, daß die Zellen **langsam aus der Zirkulation schwinden,** so daß in 2—4 Wochen der normale Gehalt erreicht ist und daß sich alsdann massenhafte Fe-Anhäufungen in der Leber finden. Es bestätigen also auch diese älteren Versuche in der direktesten Weise meine Ansicht, daß ein schnelles, symptomloses Schwinden der neugebildeten Zellen nicht möglich ist.

Wenn somit einerseits die Gründe, welche ich aus der allgemeinen klinischen Pathologie des Blutes gegen die Hypothese der Blutneubildung im Höhenklima dargelegt habe, sich als stichhaltig erwiesen haben, so ist es andererseits bis heute noch keinem Verfechter der Neubildungstheorie gelungen, den positiven Beweis für diese Theorie zu erbringen.

Man hat in der Folgezeit versucht, diese interessante Frage nach dem vikariierenden Eintreten einer enorm gesteigerten Zellneubildung auf den Reiz des Sauerstoffmangels durch vergleichende Tierexperimente zu lösen, doch kann ich mich von vornherein der Ansicht von Zuntz nicht anschließen, welcher in diesem Vorgehen den einzig sicheren Weg zur Lösung der Frage sieht. Hält man sich an die ursprünglichen Beobachtungen und Deutungen von P. Bert, Viault und Miescher, so muß der Endzweck aller dieser Untersuchungen der sein, nachzuweisen, ob tatsächlich die Blutzählresultate, welche nach 1—2 Tagen Aufenthalt im Höhenklima eine enorme Vermehrung angeben, auf einer Neubildung der Erythrocyten beruhen, oder ob die Vermehrung nur eine scheinbare ist.

Daß diese Frage nicht durch vergleichende Blutbestimmungen an Tieren gelöst werden kann, welche wochen- oder monatelang im Höhenklima gehalten und darauf mit Tieren gleicher Größe, welche in der Ebene gelebt haben, in bezug auf die Gesamtblutmengen verglichen werden, ist ohne weiteres klar.

Diese Versuche können nur einen Beitrag zu der sicher ebenfalls interessanten Frage bringen, **ob bei längerem Aufenthalte im Hochgebirge eine Steigerung der Blutbildung eintritt,** sie besagen aber nicht das Geringste für die prinzipiell viel wichtigere und ursprünglich ausschließlich diskutierte Frage, **ob der menschliche (oder tierische) Organismus auf eine Verringerung des Sauerstoffgehaltes der Luft mit einer dieser Verringerung parallel gehenden sofortigen Steigerung der Blutzellenbildung reagiert.**

Diese beiden Fragen dürfen nicht vermischt werden, da bei einem längeren Aufenthalte im Hochgebirge eine große Menge von verschiedenartigen Einflüssen auf den Organismus und das Blut einwirkt, während unmittelbar nach dem Aufstieg in die Höhe neben der Sauerstoffverarmung der Luft nur einzelne, ganz bestimmte Faktoren in Rechnung zu ziehen sind.

Die Tierversuche wurden zumeist derartig angestellt, daß von Tieren gleicher Rasse und gleichem Wurfe ein Teil in der Ebene, ein anderer in einem Höhenorte unter möglichst gleichen Ernährungsverhältnissen gehalten wurde, die Tiere getötet und der gesamte Blutgehalt quantitativ bestimmt und verglichen wurde.

Zuerst wurden derartige Versuche von J. Weiß ausgeführt, welcher Kaninchen gleichen Wurfes auf dem Pilatus (2070 m Höhe), in Andermatt (1444 m) und die Kontrolltiere in Basel hielt. Hierbei ergab sich eine erhebliche Zunahme der Blutzellenzahl in der Volumeinheit des Blutes im Höhenklima, während die Gesamthämoglobinmenge pro Kilo Körpergewicht die gleiche blieb.

Suter und Jacquet untersuchten den Gesamtblutgehalt von jungen Kaninchen gleicher Art, welche zur Hälfte in Davos, zur Hälfte in Basel gehalten wurden. Es zeigte sich dabei ein leichtes Überwiegen des Gesamt-Hb bei den Davoser Tieren, doch war bei einigen Baseler Tieren wiederum die Hb-Menge größer, so daß kein deutlicher Ausschlag zu konstatieren war. Außerdem waren die Davoser Tiere nach Basel geschickt und wurden hier zum Teil erst 36 Stunden nach ihrer Ankunft untersucht, so daß ihre Blutverhältnisse gar nicht mehr unter dem Einflusse des Höhenklimas standen.

In sehr umständlichen Versuchen haben Schaumann und Rosenquist Tiere im luftverdünnten Raume unter einer Glasglocke gehalten, ähnlich wie dies schon früher von v. Jaruntowski und mir ausgeführt war. Diese Autoren fanden hierbei im Gegensatze zu den Beobachtern im Höhenklima Erythroblasten und Megalocyten und eine anfängliche Erniedrigung der Erythrocytenzahl und des Hb, der erst weiterhin eine Vermehrung dieser Faktoren folgte. Dabei erwähnen die Autoren ausdrücklich, daß ihre Tiere größtenteils abmagerten, schlecht fraßen und an Gewicht verloren und kommen schließlich sogar zu

dem seltsamen Schlusse, daß die meisten ihrer Versuchstiere vor dem Versuche anämisch gewesen sein müßten, da sie noch monatelang nach Beendigung der Versuche abnorm hohe Erythrocytenzahlen zeigten.

Eine Untersuchung der Leber ihrer Tiere auf Reste untergegangener Blutkörperchen haben die Autoren unterlassen.

Gegenüber diesen, wegen unvollkommener Methodik nicht beweiskräftigen Untersuchungsergebnissen bedeuten die von Abderhalden bei Tieren in Basel (256 m ü. M.) und bei gleichartigen Tieren in St. Moritz (1856 m ü. M.) mit exakten Zählungen, Hämoglobinmessungen und Bestimmungen der Gesamtblutmenge gewonnenen Resultate einen erheblichen Fortschritt. Seine Untersuchungen ergaben erstens, daß die Zahl der roten Blutkörperchen beim Übergang von Basel nach St. Moritz zunimmt und umgekehrt beim Übergang von St. Moritz nach Basel abnimmt; zweitens, daß der Hämoglobingehalt sich in ganz demselben Sinne ändert; drittens, daß die ausnahmslos konstatierte Zunahme der Zahl der roten Blutkörperchen und diejenige des Hämoglobins sofort bei der Ankunft in St. Moritz zu konstatieren war und während des ganzen Aufenthaltes in St. Moritz andauerte; viertens, daß die Abnahme der Zahl der roten Blutkörperchen und des Hämoglobins beim Übergang nach Basel allmählich erfolgte. Nach ungefähr vier Tagen wurde eine konstante Zahl erreicht; schließlich ergab sich, daß Hämoglobin und Blutkörperchenzahl in ganz genau denselben Verhältnissen stiegen und fielen.

Wenn somit nach Abderhalden die positiven Untersuchungsergebnisse der früheren Autoren sich als durchaus zutreffend erwiesen, so ergaben die Bestimmungen der Gesamthämoglobinmenge keine oder nur ganz geringe Zunahmen im Höhenklima, so daß hierdurch evident erwiesen wurde, daß die am Lebenden gefundenen Änderungen der Blutkörperchenzahl und der Hämoglobinmenge keine absoluten, sondern nur scheinbare waren.

Es ergab sich aber ferner bei Untersuchungen an größeren Haustieren (Rindern, Schafen, Schweinen), daß in der Höhe eine Änderung in der Zusammensetzung des Blutes derartig eintritt, daß das Volumen der roten Blutzellenmasse zunimmt, das Plasmavolumen abnimmt, und daß im Serum selbst bei den Tieren des Höhenklimas eine bedeutende Zunahme an festen Stoffen eintritt.

So enthält z. B. Rinderblut folgende Durchschnittswerte:

in Basel:	341,7	Blutkörperchen,	658,3	Serum,
in St. Moritz:	401,7	„	598,3	„

In 1000 Gewichtsteilen Blut waren enthalten:

in Basel: 808,74 Wasser, 191,26 feste Stoffe, 108,7 Hb,
in St. Moritz: 789,96 „ 210,04 „ „ 128,2 „

In 1000 Gewichtsteilen Serum waren enthalten:

in Basel: 912,65 Wasser, 87,35 feste Stoffe, 73,09 Eiweiß,
in St. Moritz: 907,75 „ 92,25 „ „ 78,97 „

Es ergibt sich somit, daß im Höhenklima eine Änderung der Blutmischung in dem Sinne eintritt, daß durch Flüssigkeitsaustritt eine Konzentrationszunahme im ganzen, eine Zunahme des Blutkörperchenvolumens (und damit naturgemäß auch der Zahl der Zellen) und eine Abnahme des Plasmavolumens eintritt, wobei gleichzeitig das letztere infolge der Wasserabgabe konzentrierter wird. Es handelte sich hier mithin um einen Zustand von Oligoplasmie, wie wir das in ähnlicher Weise als Folge von Zirkulationsstörungen kennen gelernt haben.

Später sind von Zuntz und seinen Schülern wertvolle quantitative Blutuntersuchungen in der Höhe an Menschen und Tieren ausgeführt worden, von denen ich zunächst die Tabelle der Mittelwerte bei den Versuchspersonen nach dem Original gebe:

Mittlere Blut- und Serumdichte bei den Versuchspersonen.

Person	Blutdichte				Blutserumdichte			
	in Brienz 500 m	a. d. Rothorn 2150 m	auf Col d'Olen 2900 m	auf Punta Gnifetti 4560 m	in Brienz 500 m	a. d. Rothorn 2150 m	auf Col d'Olen 2900 m	auf Punta Gnifetti 4560 m
Zuntz	1054,2	1057,6	—	1059,2	1023,4	1022,6	—	1026,8
Löwy	a) 1053,0 b) 1058,9	1054,9	—	1058	1024,5	1025,6	—	1024,9
Caspari	1055	1059,8	—	1058,5	1021,2	1025,2	—	—
Waldenburg	1056,2	1061,7	—	—	1026,8	1024,0	—	—
Kolmer	a) 1053,2 b) 1052,0	1056,5	—	1058,6	1026,5	1023,1	—	—
Müller	a) 1055,7 b) 1059,0	1055,5	1063	—	1024,5	1021,7	1024,6	—

Verhalten der Blutzellen (Millionen).

Person	In Brienz 500 m	A. d. Rothorn 2150 m	Auf Col d'Olen 2900 m	Auf Punta Gnifetti 4560 m
Zuntz	5,595	5,855	—	6,142
Löwy	a) 6,332 b) 5,760	5,456	—	5,584
Caspari	6,395	6,818	—	5,708
Waldenburg	5,932	6,854	—	—
Kolmer	a) 6,332 b) 6,472	5,952	—	5,652
Müller	a) 6,984 b) 6,404	6,264	6,476	—

Diese Zahlen zeigen, wie man sieht, durchaus abweichende Resultate gegenüber allen zitierten früheren Untersuchungen, denn es ist hier weder eine auffällige gleichmäßige Zunahme der Blutzellen, noch der Gesamtkonzentration des Blutes ersichtlich, vielmehr sind die Ausschläge zum Teil sogar direkt entgegengesetzte, im Sinne einer Konzentrationsabnahme des Blutes.

Wenn man nun hieraus den Schluß ziehen muß, daß nicht bei allen Menschen die Blutveränderung in der Höhe gleichsinnig verläuft, so ist es doch andererseits interessant nachzuforschen, wodurch diese abweichenden Ergebnisse der genannten Forscher zustande gekommen sind, eine Frage, die in dem Werke selbst nicht beantwortet ist.

Einen, wie ich glaube, sicheren Anhaltepunkt für die Erklärung gibt die Zusammensetzung des Blutserum, welches bei allen diesen Forschern auffällige subnormale Werte zeigt. Rechnet man als Normalwert des spez. Gewichtes vom Serum 1030, so kann ich hinzufügen, daß man bei Gesunden niemals Werte unter 1028 trifft, eine Zahl, die demnach als unterster Normalwert anzusehen ist. Selbst diese Zahl wird nun aber von keinem der Untersucher, auch nicht in 500 m Höhe erreicht, sie sinkt im Hochgebirge zum Teil bis zu ganz abnormen Werten von 1021—1022, Zahlen, welche man sonst nur bei schwersten hydropischen Zuständen findet. Es entzieht sich meiner Beurteilung, durch welche Umstände (starke geistige und körperliche Anstrengung bei den vielseitigen Untersuchungen, Ernährung usw.) diese auffällige Verschlechterung in der Blutmischung dieser Forscher zu erklären ist, doch ist so viel sicher, daß bei derartiger

Hydrämie im Sinne unserer Definition auf S. 217 die verhältnismäßig hohen spez. Gewichte des Gesamtblutes und auch der Zellzahlen für eine Zunahme des roten Blutkörperchenvolumens ganz im Sinne von Abderhaldens Ergebnissen sprechen. Leider sind die von mir bereits früher als absolut notwendig geforderten Volumenbestimmungen im Blute von diesen Autoren nicht ausgeführt worden.

Auf die Untersuchungen an Tieren, welche von Zuntz beschrieben sind, werde ich weiterhin zurückkommen.

Erklärungsversuche.

Läßt man zunächst die Frage nach der Wirkungsweise eines längeren Aufenthaltes im Höhenklima beiseite und berücksichtigt man lediglich die Frage nach der unmittelbaren Einwirkung der Luftverdünnung auf das Blut, so ist die von mir vertretene Auffassung, daß **die Vermehrung der Erythrocytenzahl in der Höhe nur eine scheinbare sei,** von zahlreichen Autoren geteilt worden, nur über das „Wie" besteht noch keine Klarheit.

In der erwähnten Arbeit habe ich zunächst auf Grund von Tierexperimenten, welche im luftverdünnten Raume ausgeführt wurden, darauf aufmerksam gemacht, daß sich die Zahlenverhältnisse der roten Blutkörperchen bei der Versetzung in das Höhenklima und wiederum bei der Rückkehr in die Ebene am ungezwungensten dadurch erklären lassen, daß infolge der Vermehrung und Vertiefung der Atemzüge im Höhenklima und der dadurch gesteigerten Wasserabgabe des Körpers, sowie infolge der Trockenheit der Luft im Höhenklima eine Verminderung des Wassergehaltes des Blutes, also eine Eindickung desselben eintritt, welche bei der Rückkehr in die Ebene durch Verminderung der Wasserabgabe bei gleicher Flüssigkeitsaufnahme wieder ausgeglichen wird.

Diese ursprüngliche Ansicht habe ich später dahin modifiziert, daß bei der beschleunigten Atmung infolge der Rarefikation des Sauerstoffes in der Höhe ein Übertritt von Flüssigkeit aus den Kapillaren in die Gewebe und damit eine Konzentrationszunahme des Blutes eintritt (vgl. die weiter unten mitgeteilten Respirationsversuche), und wie ich aus einem Zitat bei Meißen sehe, ist eine ähnliche Auffassung bereits früher von Bunge geäußert worden.

Versuche, die Wirkung des Höhenklimas im luftverdünnten Raume zu studieren, welche neuerdings von Fießler im pneumatischen Kabinett angestellt wurden, sprechen ganz in diesem Sinne und auch dieser Autor läßt es unentschieden, ob eine wirkliche Wasserabdunstung mit nachfolgender Eindickung des Blutes oder ein Austritt von Plasma aus

dem Blute in die Gewebe stattfindet. Auch Abderhalden schließt sich der Ansicht von Bunge an, daß durch den Reiz des Höhenklimas auf das vasomotorische Nervensystem Flüssigkeit aus den Blutgefäßen in die Gewebe übertritt, wodurch eine Konzentrationszunahme des Gesamtblutes und Verringerung der Blutplasmaquantität eintritt. Wie wir sahen, sprechen die quantitativen Untersuchungen dieses Autors durchaus in diesem Sinne.

Auf der anderen Seite nehmen Zuntz und Löwy, sowie neuerdings auch Foà zwar ebenfalls an, daß die sofort eintretenden Zunahmen der Zellen im Hochgebirge keine Neubildung darstellen, sondern nur scheinbare sind, sie führen diese Zunahmen aber nicht auf Veränderungen in der Blutflüssigkeit, sondern auf abnorme Anhäufungen von Zellen in den peripherischen Blutgefäßen zurück.

Gegenüber den Einwendungen, welche diese Autoren gegen meine sog. „Verdunstungstheorie“ angeführt haben, muß ich hervorheben, daß man unmöglich eine Berechnung in der Weise anstellen kann, daß man einen Wasserverlust im Blute ohne weiteres auf den Wassergehalt des Gesamtkörpers berechnet, wie dies z. B. Zuntz tut, und daraus eine Gewichtsabnahme des Körpers um mehrere Kilo deduziert. Wie wir z. B. bei der Einwirkung der Nahrungsentziehung sahen, besteht ein sehr kompliziertes Verhältnis zwischen den stabilen Geweben und dem Blute, und es ist durchaus ungerechtfertigt, anzunehmen, daß, wenn aus dem Blute Wasser oder Lymphe ausgetreten ist, in demselben Verhältnis auch der ganze Körper an Wasser oder Gewebsflüssigkeit ärmer werden muß.

In einer ganz ungeahnten Weise schien sich die ganze Frage zu lösen, als Gottstein zeigte, daß die Thoma-Zeißsche Zählkammer bei niedrigerem Luftdrucke, also in der Höhe, eine Vergrößerung ihres kubischen Inhaltes erfährt dadurch, daß das aufliegende Deckglas dem wechselnden Luftdrucke folgt und daher bei hohem Luftdrucke tiefer eingedrückt wird und den Raum der Zählkammer verkleinert.

Durch Versuche mit derselben Zählkammer bei verdünnter Luft im pneumatischen Kabinette und ferner mit einer Aufschwemmung abgetöteter Hefezellen, welche z. B. in Berlin und Schömberg (50 resp. 650 m ü. M.) gezählt wurden und deutliche Zellvermehrung in der Höhe zeigten, hat Gottstein anscheinend erwiesen, daß ein einfacher technischer Fehler des Zählapparates die Zahl der Zellen bei wechselndem Luftdruck beeinflußt. Auch neuere Untersuchungen mit einer Zählkammer, welche Meißen zum Zwecke des Luftausgleiches mit einem seitlichen Schlitz versehen hat, zeigten bei Untersuchungen durch Gottstein und Schröder, daß wenigstens bei einer mäßigen Höhe der Fehler der gewöhnlichen Zählkammer durch den geringeren Luftdruck erklärt werden kann, eine Angabe, welche allerdings von Turban und seinen Schülern bestritten wird.

Nach Bürkers Untersuchungen ist der Fehler der Zählkammer tatsächlich schwer zu beurteilen, aber die Untersuchungen von Fießler im pneumatischen Kabinett ergaben ein allmähliches Ansteigen der Zahl der Zellen, so daß hiermit

die Frage wohl dahin entschieden sein dürfte, daß die gefundenen Zahlen im Höhenklima nicht auf technischen Fehlern beruhen.

Wenn somit keine positiven Ergebnisse vorliegen, welche die Ansicht von P. Bert, Viault und Miescher über das vikariierende Eintreten einer gesteigerten Blutzellenbildung bei Einwirkung von verdünnter Luft stützen könnten, so ist **die zweite Frage, ob durch einen längeren Aufenthalt im Höhenklima eine vermehrte Blutbildung eintritt,** damit nicht ohne weiteres beantwortet.

Während Abderhalden diese Frage auf Grund seiner zahlreichen Untersuchungen verneint, bejahen Zuntz und seine Schüler dieselbe auf Grund von quantitativen Hb-Bestimmungen und Knochenmarksuntersuchungen an vier jungen Hunden, von welchen zwei im Höhenklima gehaltene sowohl eine Zunahme des Gesamt-Hb, wie besonders eine auffällige Zunahme des lymphoiden Knochenmarkes zeigten.

Meiner Ansicht nach kann diese Frage nicht ohne weiteres durch einzelne Tierversuche entschieden werden, denn es ist von vornherein nicht ausgeschlossen, daß junge Tiere, welche in der Ebene geboren sind, beim Übergang in die Höhe krank werden und dadurch komplizierte Verhältnisse in ihrem Blutsystem eintreten, welche nicht ohne weiteres als Reaktionen des Höhenklimas aufzufassen sind. In diesem Sinne scheinen mir Untersuchungen von Bürker zu sprechen, welcher Kaninchen von Tübingen auf die Schatzalp überführte und hier zunächst auffällige Vermehrungen des Eisens der Leber konstatierte, ein Befund, der für eine anfängliche vermehrte Zerstörung von roten Blutzellen spricht. Der Eisengehalt im Blute selbst war zuerst vermehrt, sank darauf, um später wieder zu steigen.

Diese Ergebnisse mahnen sehr zur Vorsicht bei der Verwendung von Tieren, deren Allgemeinreaktion dem Höhenklima gegenüber unbekannt ist.

Ebenso zeigen ja auch die Untersuchungen bei Zuntz und seinen Begleitern, daß anstatt einer Blutkörperchenzunahme sich in der Höhe geradezu hydrämische Zustände entwickeln können, und es ist daher für Versuche an Menschen in erster Linie zu fordern, daß die Versuchspersonen von vornherein eine gesunde Blutmischung haben, und daß sie ohne irgendwelche Anstrengungen oder sonstige schädliche Einwirkungen in das Höhenklima gelangen, da nur unter diesen Bedingungen wirklich vergleichsfähige Daten zu gewinnen sind.

Daß bei Menschen, welche aus den Arbeitsstuben der Großstadt in das Gebirge gelangen und bei guter Kost und reichlicher körperlicher Betätigung im Freien infolge der allgemeinen Steigerung des Stoffwechsels bei mehrwöchent-

lichem Aufenthalte auch eine Steigerung der Blutbildung eintritt, halte ich für selbstverständlich. Man kann hierin aber unmöglich eine spezifische Wirkung des Höhenklimas sehen.

Wenn wir somit heute auch noch keine einheitliche Erklärung für das Verhalten des Blutes im Höhenklima geben können, so ist doch für zukünftige Untersuchungen der Weg dahin gewiesen, nicht nur mittels des Thoma-Zeißschen Zählapparates das Blut zu untersuchen, sondern vornehmlich den quantitativen Verhältnissen des Blutkörperchen- und Serumvolumen Aufmerksamkeit zu schenken, sowie auch in exakterer Weise die Minimalzeiten festzustellen, welche genügen, um Veränderungen des Blutes beim Übergange in die Höhe und wiederum beim Abstieg in die Ebene hervorzurufen.

Die Wasserabgabe in der Respirationsluft muß naturgemäß unter normalen Verhältnissen einen eindickenden Einfluß auf das Blut im kleinen Kreislauf ausüben, doch haben wir schon bei verschiedenen Kapiteln gesehen, daß das Blut vorübergehende Wasserverluste schnell wieder ausgleicht; und nach Experimenten von Dastre scheint es, daß die Trockensubstanz des Blutes nach der Passage durch die Lungen eher niedriger ist, als vorher, daß das Blut also bereits in der Lunge den Verlust an Wasser in der Expirationsluft aus der Lymphe und interstitiellen Flüssigkeit deckt. Dastre nimmt demgemäß an, daß in der Lunge ein doppelter Vorgang der Deshydratation und Hydratation des Blutes statthat.

Die neueren exakten Untersuchungen von O. Heß, welche ganz in demselben Sinne sprechen, sind bereits auf S. 89 erwähnt.

Bei Beschleunigung der Respiration, sobald dieselbe eine gewisse Zeit hindurch anhält, kann indes das Blut für diese Zeit vorübergehend wasserärmer werden, wie folgende Versuche zeigen.

Ein 30jähriges Mädchen, an Pyelonephritis und starker Hysterie leidend, zeigte im Zustande allgemeinen relativen Wohlbefindens in dem aus der Vene entleerten Blute:

4,9 Mill. rote Blutkörperchen, spärliche weiße Blutkörperchen,
19,78 % Trockensubstanz des Blutes, 9,54 % des Serum.

Diese Kranke litt an gelegentlich auftretenden Zuständen hysterischer Tachypnoë, und in einem solchen Anfalle, bei welchem 100 Atemzüge in der Minute gezählt wurden, wurden um 11 Uhr morgens, nachdem der Anfall mehrere Stunden gedauert hatte, im Blute konstatiert:

5,11 Mill. rote Blutkörperchen, 3000 weiße Blutkörperchen,
22,08 % Trockensubstanz des Blutes, 9,85 % des Serum.

Das Blut dieser Kranken hatte mithin einen beträchtlichen Wasserverlust erlitten, welcher jedoch nur in geringem Maße die Zusammensetzung des Serum alteriert hatte, so daß hieraus

nur der eine Schluß zu ziehen war, daß die Gesamtmenge des Serum vermindert sein mußte.

Um über diesen Punkt noch klarer zu werden, habe ich daraufhin folgenden Versuch an mir selbst, und zwar wie im vorgehenden Falle an reichlichen Mengen venösen Blutes angestellt. Die Zusammensetzung des Blutes vormittags $^3/_4$ 11 Uhr zeigte:

rote Blutkörperchen	4,36 Mill.
spez. Gewicht des Blutes	1064 „
„ „ des Serum	1031 „
„ „ der roten Blutzellen	1095 „

Während $1^3/_4$ Stunden nach dieser Blutentnahme, wobei natürlich jede Aufnahme von Nahrungsmitteln und Flüssigkeit vermieden wurde, beschleunigte ich die Atmung auf etwa 40 Züge in der Minute, wobei indes ein eigentümliches schwindelartiges Gefühl mich zu zeitweisen kurzen Pausen zwang. Nach $1^3/_4$ Stunden ergab eine unter gleichen Bedingungen ausgeführte Blutuntersuchung:

rote Blutkörperehen	4,89 Mill.
spez. Gewicht des Blutes	1069 „
„ „ des Serum	1032 „
„ „ der Blutzellen . .	1096 „

Berechnet man aus diesen Zahlen die Gesamtmenge des Serum, so ergibt sich, daß dieselbe vor dem Versuche 48,4% betrug, nach dem Versuche 42,8%, und diese beträchtliche Verminderung der absoluten Menge an Serum ließ sich schon makroskopisch an den Zentrifugiergläschen deutlich wahrnehmen. Es ergab also dieser Versuch, daß eine einfache Beschleunigung der Respiration während noch nicht voller zwei Stunden die Gesamtmenge des Blutserum vermindert, einen leichten Wasserverlust im Serum und ebenso auch im Volumen der roten Blutkörperchen veranlaßt hatte.

Auf Grund dieser neueren Beobachtungen schließe ich, daß eine dauernde Beschleunigung der Respiration imstande ist, eine Eindickung des Blutes hervorzurufen, welche derartig zustande kommt, daß ein leichter Wasserverlust im Serum und der Substanz der roten Blutkörperchen eintritt, hauptsächlich jedoch ein Übertritt von Blutflüssigkeit aus den Gefäßen in die Gewebe stattfindet. Wieweit bei diesem Vorgange der durch die beschleunigte Respiration bedingte Wasserverlust der Gewebe an dem Übertritt des Serum aus dem Blute schuld ist und wieviel bei diesem Vorgange auf nervöse Einflüsse, besonders vasomotorische Erregungen zu beziehen ist, läßt sich einstweilen noch nicht sicher entscheiden.

A. Czerny ließ junge Kätzchen in trockner und erwärmter Luft atmen, wobei dieselben in verschieden langer Zeit um 18—46 % an Körpergewicht infolge des Wasserverlustes durch die allgemeine Austrocknung einbüßten und unter Erscheinungen von Narkose zugrunde gingen, wahrscheinlich infolge chemischer Schädigung der eingedickten Säfte und Giftwirkung auf die Zentralorgane.

Lenkei fand bei Einwirkung von Sonnenbädern Vermehrung der roten Blutkörperchen infolge von Wasserverlusten durch vermehrte Perspiration.

B. Spezielles.

1. Pneumonie.

Bakteriologisches. Für die genuine fibrinöse Pneumonie liegen Beobachtungen an Lebenden vor, welche den Übertritt von Fränkelschen Diplokokken in das Blut erweisen, und zwar sind diese Bazillen in neuerer Zeit viel häufiger im zirkulierenden Blute angetroffen worden, seitdem man dazu übergegangen ist, größere Mengen (d. h. mehrere Kubikzentimeter) von Blut auf die Nährböden zu übertragen und sich nicht mit dem Abstrich von einer Platinöse voll Blut auf Agar zu begnügen, wie dies früher geschah.

Von früheren Untersuchungen führe ich folgende an:

Im Blute lebender Pneumoniekranker wies Bouley in zwei Fällen, welche tödlich endeten, sub finem vitae Diplokokken nach. Belfanti konnte unter zahlreichen Fällen nur seehsmal die Pneumoniekokken im lebenden Blute konstatieren, und von diesen sechs Fällen starben fünf. Auch aus Goldscheiders Mitteilungen, welche in zwei Fällen positive Befunde ergaben, geht hervor, daß die Anwesenheit der Diplokokken im Blute immer als ein Zeichen schwerer Infektion zu gelten hat. Das gleiche gilt von einem Falle eigener Beobachtung (s. Lit. 2), bei welchem im Verlaufe einer schweren Pneumonie die Zeichen einer bösartigen Endokarditis eintraten und Pneumoniekokken im Blute nachgewiesen wurden. Die Diagnose, welche hieraus auf eine von der Pneumonie metastatisch erzeugte Endocarditis ulcerosa gestellt wurde, fand bei der Obduktion die Bestätigung, indem auf den Wucherungen des Endokards die Diplokokken in Reinkultur vorhanden waren.

Sittmann untersuchte 16 Fälle von croupöser Pneumonie nach dieser Richtung und fand Pneumoniekokken bei 6 Kranken, welche fast alle Komplikationen durch anderweitige Organerkrankungen darboten. Vier von diesen sechs Kranken starben, während von den zehn Kranken mit negativem Bazillenbefunde nur einer starb, und man muß daher nach allen diesen Erfahrungen aus dem positiven Befunde von Pneumoniekokken im Verlaufe einer Lungenentzündung eine ungünstige Prognose herleiten.

Baccioehi beschreibt einen Fall von primärer Ansiedelung von Pneumoniekokken in den Pharynxorganen mit Überschwemmung des Blutes. Zahlreiche sonstige Befunde von Pneumoniekokken in Entzündungsherden verschiedener Organe und die verhältnismäßig häufigen positiven Befunde im Leichenblute (Ortenberger, Banti, Welch, Holt und Prudden, Babes und Gastère, Marchiafava)*) sprechen dafür, daß Verschleppungen der Pneumoniekokken von der entzündeten Lunge her nicht zu den Seltenheiten gehören. Schließlich seien noch zu dieser Frage

*) Zit. bei Sittmann (s. Lit.).

des Zirkulierens der Pneumoniekokken im Blute die Mitteilungen von Foa und Bordoni Uffreduzzi,*) Netter und Levy*) erwähnt, welche im Blute von toten Föten, deren Mütter an Pneumonie oder Meningitis gestorben waren, Pneumoniekokken fanden. Bozzolo konnte bei einer Frau, welche im sechsten Monate stillte und von einer Pneumonie mit Endokarditis befallen wurde, in der Milch Pneumoniekokken nachweisen; das Kind blieb gesund.

Nach diesen früheren Untersuchungen waren es verhältnismäßig nur wenig Fälle von Pneumonie, bei denen sich Bakterien im Blute fanden, es waren meist schwere Erkrankungsfälle, welche als allgemeine Pneumokokkensepsis (H. Cohn) aufgefaßt wurden und demnach stets als prognostisch ungünstig angesehen wurden.

Durch Aussaat größerer Mengen von Blut haben dagegen in neuerer Zeit verschiedene Autoren so häufig Pneumokokken im Blute Pneumonischer nachgewiesen, daß man annehmen kann, daß fast in jedem Falle diese Kokken im Blut zirkulieren.

Es fanden Silvestrini und Sertoli, sowie Berghini und Prochaska (letzterer in 50 Fällen) fast ausnahmslos Diplokokken im Blute ihrer Kranken, seltener Streptokokken, während Pane und Päßler weniger positive Resultate hatten.

Besonders aus der Arbeit von Prochaska geht hervor, daß das Auftreten der Kokken im Blute keineswegs ein prognostisch so ungünstiges Zeichen ist, wie man früher glaubte.

Rote Blutkörperchen und Hämoglobin. Von den Veränderungen der roten Blutkörperchen infolge der pneumonischen Erkrankung läßt sich folgendes sagen: Schon in den älteren Publikationen von Sörensen, Halla und Tumas findet sich die Angabe, daß die Zahl der roten Blutkörperchen während des fieberhaften Stadiums nur eine geringe Abnahme zeigt, daß aber nach der Krise eine stärkere Verringerung, also eine postfebrile Anämie eintritt. Boeckmann fand eine Herabsetzung der Zahl der roten Blutkörperchen, welche am stärksten unmittelbar nach der Krise war, Monti und Berggrün konstatierten bei der Lobärpneumonie von Kindern eine Steigerung des spez. Gewichts des Blutes, welche mit dem Fortschreiten des Prozesses zunahm. Auf der Höhe der Erkrankung sank das spez. Gewicht oder blieb stehen, und fiel dauernd mit dem Eintreten der Lösung. Gleichzeitig nahmen in diesem letzten Stadium auch die roten Blutkörperchen an Zahl ab. Sadler fand bei fortlaufenden Zählungen ebenfalls im Beginne der Erkrankung normale Zahlen und später Herabsetzung derselben. Auch Leichtenstern konstatierte in bezug auf den Hb-Gehalt, besonders bei einem atypisch verlaufenden schweren Falle von Pneumonie, eine beträchtliche Verringerung im postfebrilen Stadium.

---

*) Zit. bei Sittmann (s. Lit.).

Untersuchungen von v. Jacksch (1) ergaben für den Eiweißgehalt des Blutes auf der Höhe der Erkrankung leicht verringerte Werte, während der Eiweißgehalt des Serum in einigen Fällen etwas erhöht war.

Türk beobachtete bei schwerem Krankheitsverlaufe das Auftreten von Normoblasten, ja sogar von Megaloblasten im Blute, eine Angabe, die wenigstens in bezug auf die letzteren Formen anderweitig nicht bestätigt ist.

Diese Erfahrungen zusammengenommen, ergibt sich als Wirkung des pneumonischen Prozesses eine Herabsetzung des Blutes an roten Blutkörperchen und Hb, und diese Verschlechterung der Blutmischung dürfte meines Erachtens wohl auf die Rechnung von zwei Faktoren zu setzen sein. Erstens haben wir allen Grund, anzunehmen, daß im Verlaufe der Pneumonie ein nicht unbeträchtlicher Teil der roten Blutkörperchen zugrunde geht, da das häufige Auftreten von Ikterus, der sich in manchen Fällen bekanntlich bis zu schweren Formen steigern kann, und die fast konstante Vermehrung des Hydrobilirubin im Urin mit großer Sicherheit auf einen über die Norm gesteigerten Untergang von roten Blutkörperchen in der Leber hindeuten. Außerdem aber spielen hier auch sicher vasomotorische Einflüsse mit, die besonders im kritischen Abfall der Temperatur durch Erschlaffung der feinsten Gefäße zur Verdünnung des Blutes führen, wie besonders die Untersuchungen von H. Stein bei spontaner und medikamentöser Entfieberung gezeigt haben.

Eine abweichende Anschauung, nämlich daß die Quantität des Blutes bei der Pneumonie durch das pneumonische Exsudat im ganzen verringert werde, daß also eine Oligämie eintrete, und daß ferner auch die Qualität des Blutes durch Herabsetzung der Zahl der roten Blutkörperchen und des Hb-Gehaltes verschlechtert werde, hat Bollinger in jüngster Zeit auf Grund anatomischer Beobachtungen bei Sektionen Pneumonischer geltend gemacht. Er führt dabei aus, daß sich bei diesen Sektionen eine, der Größe des Exsudates entsprechende hochgradige allgemeine Blutarmut nachweisen lasse, welche er als vornehmste Ursache des Herzkollapses und tödlichen Ausganges bei Pneumonie ansieht.

Mit den erwähnten Blutuntersuchungen und sonstigen klinischen Erfahrungen stehen diese Anschauungen nicht in Übereinstimmung, und sowohl nach den mikroskopischen Bildern einer pneumonischen Lunge, wie auch nach den Ermittelungen des Trockenrückstandes einer solchen Lunge, welche trotz des mitgetrockneten Lungengewebes weniger feste Substanz als normales Blut (19,8 %) ergab, muß man daran festhalten, daß das pneumonische Exsudat im wesentlichen aus Flüssigkeit und Leukocyten besteht, daß man also die Quantität des Exsudates keineswegs ohne weiteres von der Gesamtmenge des Blutes in Abzug bringen kann.

Interessant ist die Beobachtung von Jogicheß, welcher bei 10 von 13 untersuchten Pneumoniekranken zum Teil kurz vor, zum Teil unmittelbar nach dem Eintreten der Krise eine vorzeitige, d. h.

unmittelbar nach Anfertigung des frischen Blutpräparates eintretende allgemeine Stechapfelbildung beobachtete, welche aller Wahrscheinlichkeit nach auf die Einwirkung chemisch reizender Stoffe im Blute zu beziehen ist (vgl. S. 115).

Leukocyten. Das Verhalten der Leukocyten bei der Pneumonie hat seit langem die besondere Aufmerksamkeit der Untersucher gefesselt und eine recht umfangreiche Literatur gezeitigt. Schon den älteren Ärzten, wie Nasse, war eine erhebliche Vermehrung der Leukocyten bei Pneumonie aufgefallen, und Virchow war der Ansicht, daß diejenigen Pneumonien, welche mit einer bedeutenden Schwellung der Bronchialdrüsen verbunden sind, eine Vermehrung der weißen Blutkörperchen zeigen, und daß dieselbe um so stärker ist, je reichlicher von den Lungen schädliche Flüssigkeiten den Drüsen zugeführt werden. Es sei hier indes bemerkt, daß sich nach Sadler in der Literatur Fälle von Pneumonie finden, bei welchen die Obduktion eine Anthrakose und Verödung der bronchialen Lymphdrüsen ergab, trotzdem intra vitam erhebliche Leukocytose bestanden hatte.

Fast sämtliche Autoren sind darin einig, daß die meisten Fälle von Pneumonie mit einer Vermehrung der Leukocyten verlaufen, und nur in Einzelheiten bestehen Differenzen.

Von den Anschauungen der einzelnen Untersucher sei hier zunächst die von Halla erwähnt, welcher nur bei zwei sehr schweren letal endigenden Fällen die Leukocytose vermißte und im übrigen angab, daß die Leukocytose nicht parallel gehe der Höhe des Fiebers. Tumas konstatierte ebenfalls eine erhebliche Vermehrung der Leukocyten um das Drei- und Vierfache der Normalzahl und gab an, daß dieselbe noch bis zum dritten Tage der Rekonvaleszenz anhalte. Nach v. Limbeek steht die Zahl der Leukocyten im geraden Verhältnisse zur Größe der Infiltration der Lunge, und ebenso gaben Monti und Berggrün an, daß die Stärke der Leukocytose parallel gehe der Ausdehnung des Entzündungsprozesses, aber nicht der Höhe der Temperatur. Rieder schließt sich auf Grund seiner zahlreichen Untersuchungen der Ansicht von Halla an, daß die Intensität des Fiebers keinen direkten Einfluß auf die Leukocytose habe und konstatiert, daß die Vermehrung vorwiegend die polynukleären Formen betrifft, während die eosinophilen relativ vermindert sind. Interessant ist die Angabe von Laehr, daß bei Pseudokrisen und protrahierter Resolution die Zahl der Leukocyten auffällig hoch bleibt.

Kikodse beobachtete zugleich mit der Temperaturkrise eine Blutkrise, indem mit dem Abfall der Temperatur auch die Leukocyten von der anfänglichen normalen Zahl bis zu subnormalen Werten heruntergingen. Während die Arbeiten von Pick, Pée, Sadler, Reinert, Bieganski wesentlich eine Bestätigung der Tatsache brachten, daß die Leukocytose eine sehr häufige Begleiterin des pneumonischen Prozesses ist, wurden durch eine Publikation von v. Jaksch (2) zwei neue Gesichtspunkte in dieser Frage geltend gemacht, welche lebhaftes Aufsehen erregten und von den erwähnten Autoren in verschiedener Weise kommentiert wurden.

Zunächst machte v. Jaksch darauf aufmerksam, daß die Leukocytenbefunde bei Pneumonie ein großes praktisches Interesse besäßen, sofern solche Fälle, welche ohne Leukocytose verlaufen, eine schlechtere Prognose darböten, so

daß man aus diesen Blutbefunden zu einer erheblich sichereren Auffassung des Krankheitsfalles gelange. Und zweitens schlug v. Jaksch vor, bei derartigen schweren Pneumonien ohne Leukocytose die schlechte Blutbeschaffenheit dadurch zu verbessern, daß man den Kranken Leukocytose hervorrufende Mittel verabreiche. Als solche Mittel empfahl er Pilokarpin, Antipyrin, Antifebrin, Nukleïn, und berichtete gleichzeitig über ein günstiges Resultat unter Anwendung von Pilokarpin.

Demgegenüber spricht Maragliano der Leukocytose bei Pneumonie jede prognostische Bedeutung ab, und Tschistowitsch erwähnt drei Fälle, in welchen bei dem Vorhandensein einer deutlichen Leukocytose der Exitus letalis eintrat. Über die günstige Beeinflussung der Pneumonie durch Leukocytose sind meines Wissens später keine beweisenden Mitteilungen gemacht worden.

Sehr ausführliche Untersuchungen über die Leukocyten bei Pneumonie sind in neuerer Zeit von Türk ausgeführt worden, welcher ebenfalls angibt, daß die weitaus größte Mehrzahl der Fälle mit ausgesprochener Leukocytose verläuft, welche schon wenige Stunden nach dem Schüttelfroste nachweisbar ist.

Die Stärke der Leukocytose steht in keinem bestimmten Verhältnis zur Schwere der Erkrankung, sehr hohe Zahlen lassen an Komplikationen durch Eiterung denken, abnorm niedrige Zahlen sollen eine schlechte Prognose geben.

Eine Abhängigkeit der Leukocyten von der Höhe des Fiebers besteht nicht, bei Pseudokrisen bleiben die Zahlen meist hoch, oft geht dem Eintritt der Krise ein Absinken der Zahl voraus und sinkt weiter mit dem kritischen Temperaturabfall. Bei Lysis erfolgt die Abnahme langsamer.

An der Vermehrung der Leukocyten sind vornehmlich die polynukleären, neutrophilen Formen beteiligt, mit dem Absinken nehmen dagegen die Lymphocyten relativ zu. Die eosinophilen Zellen sind auf der Höhe der Krankheit fast verschwunden und kehren meist vor der Krise wieder, so daß ihr Wiederauftreten eine günstige Bedeutung hat.

Ähnlich äußert sich Löper über den Verlauf der Leukocytose, nur ist dieser Autor der Ansicht, daß, wenn die polynukleären Zellen progressiv über 90—95% der Gesamtzahl steigen, eine absolut schlechte Prognose zu stellen ist.

Paeßler nimmt an, daß die Leukocytenvermehrung in einem gegensätzlichen Verhältnis zu dem oben erwähnten Auftreten von Pneumokokken im Blute steht, doch ist dies nach den zahlreichen positiven Bakterienbefunden von Prochaska a. a. unwahrscheinlich.

Abnorme Formen der Leukocyten konstatierte Türk schon bei mittelschweren Fällen und zwar sowohl Myelocyten, wie auch einkernige, ungranulierte Zellen, welche sich mit Triacid in ganz auffälliger Weise intensiv sattbraun färben, während der Kern sich mäßig

intensiv färbt — Zellen, welche Türk als „Reizungsformen“ bezeichnet.

Jodophile Substanz fand Livierato in allen Fällen von Pneumonia crouposa, welche extracellulär und innerhalb der Leukocyten vorhanden war. Die Menge derselben wächst nach diesem Untersucher mit dem Höhenstadium der Krankheit und steht in direktem Verhältnis zur Ausdehnung des lokalen Prozesses und zur Höhe der Körpertemperatur. Mit der Abnahme dieser letzteren und der lokalen Erscheinungen vermindert sie sich bis zu gänzlichem Verschwinden.

Die Blutplättchen sind nach Türk bei Pneumonie stets sehr vermehrt.

2. Emphysem und Asthma.

Über die Zusammensetzung des Blutes im ganzen liegen bei diesen Krankheitszuständen nur vereinzelte Beobachtungen vor. Becquerel und Rodier fanden keine besonderen Abweichungen der Blutmischung bei Emphysem, auch Leichtenstern fand in vielen Fällen von Emphysem den Farbstoffgehalt des Blutes normal, aber bei solchen Kranken, deren Herzkraft nachließ, und bei denen Hydrops und Cyanose auftrat, regelmäßig eine Verminderung des Hb-Gehaltes. Peiper konstatierte bei Bronchitis und Emphysem, allerdings unter anderweitigen Komplikationen, wie Nierenstauung, eine Erhöhung des spez. Gewichts des Blutes.

Auch bei eigenen Untersuchungen Emphysematöser habe ich zumeist Vermehrung der roten Blutkörperchen gefunden.

Die Verhältnisse der Blutmischung sind hier schwierig zu beurteilen, weil die emphysematöse Erkrankung der Lunge sehr häufig mit anderen Organerkrankungen kompliziert ist, besonders mit Veränderungen der Nieren, wie Schrumpfniere, ferner mit Alkoholismus, chronischem Magenkatarrh usw. Der mangelhafte Ernährungszustand der meisten dieser Kranken prägt sich infolge der zumeist bestehenden Cyanose nicht ohne weiteres im allgemeinen anämischen Äußeren aus, trotzdem dürfte in den meisten dieser Fälle eine mehr oder weniger starke Blutarmut bestehen, welche indes durch Stauung der Zirkulation verdeckt wird.

Es handelt sich bei der Blutmischung der Emphysemkranken jedenfalls um ähnliche Verhältnisse, wie wir sie bei Herzklappenfehlern kennen gelernt haben. Die Verlangsamung und Stauung des Blutstromes, welche sich in der Erweiterung und Schlängelung der Venen, in der Cyanose und den Stauungserscheinungen vieler Organe ausspricht, führt auch hier zu einer

vermehrten Wasserabgabe aus dem Blute, welche wohl zum größten Teil durch vermehrte Verdunstung in der Lunge und von der äußeren Haut zu erklären ist.

Interessant ist die Beobachtung von Leichtenstern, welcher bei Emphysemkranken bei Eintritt von Herzschwäche ein Absinken des Hb-Gehaltes beobachtete, so daß wir auch hier, wie bei den Herzklappenfehlern sehen, daß mit der Abnahme der Herzkraft und des arteriellen Blutdruckes eine Verdünnung des Blutes eintritt, bezüglich deren Erklärung auf S. 615 verwiesen wird.

Bei **Asthma** hat besonders das Verhalten der Leukocyten die Aufmerksamkeit der Untersucher gefesselt. Zuerst wurden von Fr. Müller im Sputum Asthmatischer zahlreiche eosinophile Zellen konstatiert, ein Befund, der von seinen Schülern Gollasch und Fink durch genaue farbenanalytische Untersuchungen bestätigt und erweitert wurde. Fink fand im asthmatischen Sputum so zahlreiche eosinophile Zellen, daß dieselben bis 65% aller farblosen Zellen des Auswurfes betrugen. Auch das Blut wurde daraufhin auf eosinophile Zellen untersucht, und Fink fand auch hier eine Vermehrung dieser Zellen bis zu 14,67% der gesamten Leukocyten gegen 1—2% im normalen Blute. Von Gabritschewski, welcher diese Befunde bestätigte, wurde eine krankhafte Veränderung der neutrophilen mehrkernigen Leukocyten angenommen, welche infolge derselben an der Emigrationsfähigkeit eingebüßt haben sollten.

v. Leyden konstatierte ebenfalls das reichliche Auftreten von eosinophilen Zellen im Sputum Asthmatischer, fand dieselben jedoch nicht in allen Fällen im Blute in vermehrter Anzahl vor. v. Noorden berichtet, daß die eosinophilen Zellen bei Asthmatischen anscheinend nur um die Zeit der Anfälle vermehrt im Blute anzutreffen sind, daß sie in den anfallsfreien Zeiten wieder aus demselben verschwinden, und dieselben Beobachtungen machte Swerschewski bei längere Zeit hindurch fortgesetzten Blutuntersuchungen eines Asthmatischen.

v. Leyden sowohl wie Ad. Schmidt nehmen eine lokale Entstehung der eosinophilen Zellen in der Bronchialschleimhaut der Asthmatischen an, fassen also das vermehrte Auftreten derselben im Blute, zumal dasselbe nicht bei allen derartigen Kranken zu beobachten ist, als sekundäre Erscheinung auf.

Interessant ist ferner das Verhältnis der eosinophilen Zellen zu den von v. Leyden im Asthmasputum gefundenen Kristallen — Charcot-Leyden-Robinschen Kristallen —, auf deren gleichzeitiges Vorkommen schon Müller und Gollasch hingewiesen hatten.

Auch Schmidt und Seifert beobachteten ein gleichzeitiges Vorkommen dieser Zellen und Kristalle im asthmatischen Sputum. Ihre

Bildung kommt nach v. Leyden bei Asthma dadurch zustande, daß ein Lymphergnß in die Alveolen und eine Umbildung der eosinophilen Zellen zu Kristallen stattfindet.

Nach Lewy rühren die Kristalle und die eosinophilen Granulationen von derselben Muttersubstanz her, für gewöhnlich beladen sich die Leukocyten mit dieser Substanz und transportieren dieselbe weiter, falls aber zuviel von derselben produziert wird, so wird sie in Kristallform ausgeschieden, wie dies auch postmortal der Fall ist.

Ältere Literatur.

Auscher u. Lapicque. Compt. rend. de la soc. de biol. 1895. Nr. 406.
Bacciochi. Sperimentale. 1893. Nr. 16/17.
Belfanti. Rif. med. 1890. Nr. 37.
Bert, P. Sur la richesse en hémoglobine du sang des animaux vivant sur les hauts lieux. Compt. rend. de l'acad. d. scienc. 1882. S. 805.
Biegański. Dt. Arch f. klin. Med. Bd. 53. 1894. S. 433.
Biernacki, E. Centralbl. f. inn. Med. 1895. Nr. 14.
Böckmann. Dt. Arch. f. klin. Med. 1881. Bd. 29.
Bohland. Berl. klin. Wochenschr. 1893. Nr. 18.
Bohr. Skand. Arch. f. Physiol. Bd. 2. 1890. S. 236.
Bollinger. Münch. med. Wochenschr. 1895. Nr. 32.
Boulay. Des affections à pneumocoques indépendantes de la pneumonie franche. Paris 1891.
Bozzolo. Acad. de méd. de Turin. 1890.
Cohnstein u. Zuntz. Pflüg. Arch. Bd. 42. 1888.
Czerny, A. Arch. f. exper. Path. Bd. 34. 1895. S. 268.
Dastre. Sém. médic. 1893. S. 580.
Egger. Verhandlungen des XII. Kongr. f. inn. Med. Wiesbaden 1893. S. 262.
Fick, A. Pflüg. Arch. Bd. 60. 1895. S. 589.
Fink, Fr. Beiträge zur Kenntnis des Eiters u. Sputums. Diss. Bonn 1890.
Fraenkel, A. u. Geppert, J. Über die Wirkungen der verdünnten Luft auf den Organismus. Berlin 1883.
Gabritschewsky. Arch. f. exp. Path. u. Pharm. Bd. 28. 1890. S. 83.
Geppert. Charité-Annalen. IX. Jahrg. 1884. S. 283.
Goldscheider. Dt. med. Wochenschr. 1892. Nr. 14.
Grawitz, E. (1). Über die Einwirkung d. Höhenklimas auf die Zusammensetzung d. Blutes. Berl. klin. Wochenschr. 1895. Nr. 33. — (2) Charité-Annalen. Bd. 19.
Halla. Zeitschr. f. Heilk. 1883.
Hamburger. Du Bois' Arch. 1892. S. 513. Supplementbd. 1893. S. 157.
Hammerschmidt. Zit. bei Krüger.
v. Jacksch (1). Zeitschr. f. klin. Med. Bd. 23. 1893. S. 207. — (2) Centralbl. f. klin. Med. 1892. Nr. 5.
v. Jaruntowsky u. Schröder. Münch. med. Wochenschr. 1894. Nr. 48.
Kikodse. Die pathol. Anatomie des Blutes bei der croup. Pneumonie. Dissertation. (Russisch.) 1890.

Kraus, F. 1. Zeitschr. f. klin. Med. Bd. 18. S. 160. — 2. Einfluß von Krankheiten auf den respirat. Gaswechsel. Bd. 22. 1893. S. 449 u. 573.
Kraus u. Chvostek. Wien. klin. Woehenschr. 1891. Nr. 6/7.
Krüger, Fr. Zeitschr. f. Biol. Bd. 8. 1890. S. 452.
Lachr. Berl. klin. Wochenschr. 1893. Nr. 36/37.
Lehmann. Pflüg. Arch. Bd. 58. 1894.
Leichtenstern. Über den Hb-Gehalt des Blutes usw. Leipzig 1878.
Leyden. Dt. med. Wochenschr. 1891. S. 1085.
v. Limbeek. 1. Zeitschr. f. Heilk. 1890. — 2. Arch. f. experim. Path. Bd. 35. 1895. S. 309.
Livierato. Dt. Arch. f. klin. Med. Bd. 53. 1894. S. 303.
Löwy, A. Pflüg. Arch. Bd. 58. 1894. S. 409.
Maragliano. XI. Kongr. f. inn. Med. 1892.
Meißen. Dt. Mediz.-Ztg. 1895. Nr. 73.
Mereier. Arch. de Physiol. Bd. 26. 1894.
Miescher, F. Über die Beziehungen zwischen Meereshöhe und Beschaffenheit des Blutes. Corresp.-Bl. f. Schweizer Ärzte. XXIII. 1893. Nr. 24.
Möller. Zeitschr. f. Biolog. Bd. 14. S. 542.
Monti u. Berggrün. Arch. f. Kinderheilk. Bd. 17. H. 1.
Müller, Fr. s. Fink.
Müntz. Compt. rend. de l'acad. d. sc. T. 112. S. 295. 1891.
v. Noorden. Zeitschr. f. klin. Med. Bd. 20. H. 1/2.
Orthenberger. Münch. med. Wochenschr. 1888. S. 49.
Ottolenghi. Ref. in allgem. med. Central-Zeitg. 1894. S. 724.
Pée. Dissert. Berlin 1890.
Pick. Prag. med. Wochenschr. 1890. Nr. 24.
Reinert. Blutzählungen. 1891.
Rieder. Leukocytose. 1892.
Röhman u. Mühsam. Pflüg. Arch. Bd. 46. 1890. S. 381.
Sadler. Fortschr. d. Medizin. 1892.
Schmidt, Ad. Zeitschr. f. klin. Med. Bd. 20.
Seifert. Über Asthma. Sitzungsber. der Würzburger phys.-med. Gesellsch. 1892. 20. Februar.
Setschenow. Sitzungsber. d. Wien. Akad. Bd. 36. 1859. S. 293.
Sittmann. Dt. Arch. f. klin. Med. Bd. 53. 1894. S. 323.
Stein. Centralbl. f. klin. Med. 1892. Nr. 23.
Sörensen. Zit. bei Reinert.
Swerschewski. (Russisch.) Ref. i. Centralbl. f. inn. Med. 1895. S. 183.
Tschistowisch. (Russisch.) Ref. i. Petersb. med. Wochensehr. 1894. Bd. 34.
Tumas. Dt. Arch. f. klin. Med. Bd. 41. 1887. S. 323.
Viault, F. 1. Sur l'augmentation considérable du nombre des globules rouges dans le sang chez les habitants des hauts plateaux de l'Amérique du Sud. Compt. rend. 1890. T. 111. S. 917. — 2. Sur la quantité d'oxygène contenue dans le sang des animaux des hauts plateaux de l'Amérique du Sud. Ibidem. 1891. T. 112. S. 295.
Virchow. Gesammelte Abhandlungen z. wissensch. Medizin. 1856.
Wolff u. Koeppe. Münch. med. Wochenschr. 1893. Nr. 11 u. Nr. 43. Außerdem: Verhandl. d. XII. Kongr. f. inn. Med. 1893. S. 277.
Zuntz (1). In Hermanns Handbuch d. Physiol. Bd. IV. Abt. 2. S. 78. — (2) Verhandl. d. Berl. med. Gesellsch. 1895. I. S. 154.

Neuere Literatur.

Abderhalden. Über den Einfluß des Höhenklimas auf die Zusammensetzung des Blutes. Zeitschr. f. Biol. Bd. 63. S. 125. 1902. — Weitere Beiträge zur Frage nach der Einwirkung des Höhenklimas auf die Zusammensetzung des Blutes. Zeitschr. f. Biol. Bd. 63. S. 443. 1902.

Derselbe. Blutunters. im Luftballon. Pflüg. Arch. Bd. 110. 1905. S. 95.

Bürker. Die physiol. Wirk. d. Höhenklimas. Pflüg. Arch. Bd. 105. 1904. S. 480.

Berghini. Clin. med. ital. 1899. Nr. 5.

Cohn, H. Dt. med. Wochenschr. 1897. Nr. 9.

Fießler. Wirkung des verminderten Luftdruckes auf das Blut. Dt. Arch. f. klin. Med. Bd. 81. 1904. S. 579.

Foà. Labor. scient. internat. du Monte Rosa. Turin 1904.

Gaule. Pflüg. Arch. Bd. 89. 1902. S. 119.

Gottstein. Über Blutkörperchenzählung u. Luftdruck. 1. Berl. klin. Wochenschr. 1898. Nr. 20. — 2. Allg. med. Central-Zeitung. 1897. Nr. 74. — 3. Münch. med. Wochensehr. Nr. 40. 1899.

Gottstein u. Schröder. Ist die Blutkörperchenvermehrung im Gebirge eine scheinbare oder nicht? Berl. klin. Wochenschr. 1900. Nr. 27.

De la Harpe. Du Climat d'Altitude. Congrès d'Hydrologie de Clermont-Ferrand. 1896.

Kündig. Über die Veränderungen des Blutes im Hochgebirge bei Gesunden und Lungenkranken. Korrespondenzbl. f. Schweizer Ärzte. 1897. Nr. 1.

Kraus, Koßler, Scholz. Kongr. f. inn. Med. 1899.

Lenkei. Ref. in Fol. haematol. 1904. S. 483.

Lewy. Berl. klin. Wochenschr. 1900. Nr. 33.

Loeper. La leucocytose et l'équilibre leucocytaire dans la pneumonie franche. Arch. de med. exper. 1899. S. 724.

Löwy, A., Löwy, J. u. Zuntz. Über den Einfluß der verdünnten Luft und des Höhenklimas auf d. Menschen. Arch. f. d. ges. Physiologie. Bd. 66. 1897.

Mallet s. S. 92.

Meißen, E. 1. Beiträge zur Kenntnis der Lungentuberkulose. Wiesbaden b. Bergmann. 1901. — 2. Die Abhängigkeit der Blutkörperchenzahl v. d. Meereshöhe. Therapeut. Monatshefte. XIII. Jahrg. H. 10. 1899.

Meißen, E. u. Schröder, G. Zur Frage der Blutveränderungen im Gebirge. 1. Münch. med. Wochenschr. Nr. 23/24. 1897. — 2. Ibidem. Nr. 4. 1898.

Meyer, C. F. Ist die Zeiß-Thomasche Zählkammer wirklich vom äußern Luftdruck abhängig? 1. Münch. med. Wochenschr. Nr. 13. 1900. — 2. Über den Einfluß d. Lichtes im Höhenklima. Dissert. Basel 1900. Buchhandlung Lendorf.

Mohr. Verhdlg. d. Ver. f. inn. Med. 1904.

Pane. Riforma med. 1899. Nr. 182/183.

Päßler. Münch. med. Wochenschr. 1901. S. 819.

Prochaska. Unters. über die Anwesenheit von Mikroorganismen im Blute bei Pneumoniekranken. Dt. Arch. f. klin. Med. Bd. 70. 1901. S. 559.

Römisch. Beiträge z. Frage über d. Einwirkung des Höhenklimas auf d. Zusammensetzung des Blutes. Festschrift zum 50jähr. Bestehen des Stadtkrankenhauses. Dresden 1892.

Schaumann u. Rosenquist. Zur Frage über die Einwirkung des Höhenklimas auf die Blutbeschaffenheit. 1. Centralbl. f. inn. Med. 1896. Nr. 22. — 2. Arch. f. d. ges. Physiol. Bd. 68. 1897. — 3. Zeitschr. f. klin. Med. Bd. 35. 1898.

Schumburg u. Zuntz. Zur Kenntnis der Einwirkungen des Hochgebirges auf den menschl. Organismus. Arch. f. d. ges. Physiologie. Bd. 63. 1896.

Schröder, G. Die Blutveränderungen im Gebirge u. ihre Bedeutung f. d. gesunden u. kranken Menschen. 1. Deutsche Medizinal-Ztg. 1897. Nr. 81. — 2. Münch. med. Wochenschr. Nr. 42. 1898. — 3. Ibidem. Nr. 40. 1899.

Silvestrini u. Sertoli. Riforma med. 1899. S. 116.

Suter u. Jacquet. Corresp.-Bl. f. Schweiz. Ärzte. 1898. Nr. 4.

Turban. Die Blutkörperchenzählung im Hochgebirge auf der Meißenschen Schätzkammer. Münch. med. Wochenschr. Nr. 24. 1899.

Türk. Verhalten des Blutes bei akuten Infektionskrankheiten. Wien 1898.

Weiß. Zeitschr. f. phys. Chemie. Bd. 22.

Zuntz, Löwy, Fr. Müller, Caspari. Höhenklima u. Bergwanderungen. Berlin 1906.

XXII. Kapitel.

Krankheiten des Nervensystems.

A. Allgemeines.

Erkrankungen des Nervensystems stehen in sehr nahen Beziehungen zum Blute, weil dieselben Schädlichkeiten, welche auf die Blutzellen in deletärer Weise einwirken, zumeist auch das Nervensystem ungünstig beeinflussen, so daß ein großer Teil der Blutgifte gleichzeitig auch als Nervengifte wirkt. Besonders bei den Giftwirkungen, welche zur Entstehung perniciöser Anämien führen können, haben wir die Schädigungen des Zentralnervensystems auf gleicher Basis kennen gelernt. Ob diese Schädigung durch einen direkten Angriff auf die Substanz der Nervenzellen selbst erfolgt, oder ob kapilläre Blutungen mit sekundärer Zerstörung von Nervensubstanz, z. B. im Rückenmarke, die unmittelbaren Folgen der Giftwirkung sind, läßt sich selbst bei Obduktionen nicht immer mit voller Sicherheit sagen.

Jedenfalls kann man den Satz aufstellen, daß schwere Blutkrankheiten und Erkrankungen des Nervensystems oft auf gleicher Basis entstehen.

Es braucht sich indes bei dieser Gemeinschaft beider Systemerkrankungen nicht immer um Giftwirkungen zu handeln, sondern wir haben z. B. bei der Chlorose ein eigentümliches Wechselverhältnis zwischen fehlerhaftem Funktionieren des Nervensystems und mangelhafter Hämoglobinversorgung des Blutes kennen gelernt, welches diese altbekannte Blutkrankheit geradezu als eine eigenartige Erscheinungsform einer juvenilen Neurose stempelt.

Weiter ist daran zu erinnern, daß lediglich eine hochgradige Verarmung des Blutes an Hämoglobin durch mangelhafte Sauerstoffversorgung des Gehirns und des Rückenmarkes zu Schädigungen dieser Organe führen kann, welche man als einfache „ischämische“ Störungen aufzufassen hat.

Sehr viel schwieriger als diese Verhältnisse sind die Einwirkungen zu beurteilen, welche Erkrankungen des Nervensystems ihrerseits auf die Zusammensetzung des Blutes ausüben.

Es sind hierbei erstens die Veränderungen zu berücksichtigen, welche die Blutmischung durch Störungen in der Funktion des vasomotorischen Nervensystems erleidet, deren Folgeerscheinungen bei transitorischen Funktionsänderungen wir im Kap. VI ausführlich besprochen haben. Wenn wir sehen, in wie erheblicher Weise die Blutzusammensetzung schon bei kurz dauernden Reizungen oder Lähmungen infolge gewisser peripherischer Einwirkungen bei Gesunden beeinflußt wird, so ist es klar, daß bei organischen Nervenerkrankungen durch ein fehlerhaftes Funktionieren des gefäßregulierenden Nervenapparates Veränderungen in der Blutmischung bedingt werden können, welche sich um so mehr einer Messung oder Bestimmung entziehen, als bei zahlreichen Nervenkrankheiten Zustände von Reizung und Lähmung der Vasomotoren in ganz regelloser Weise miteinander abwechseln. Es kann daher z. B. infolge von Vasomotorenlähmung eine Zunahme des Wassergehaltes im Blute eintreten, welche keineswegs als eine anämische Veränderung anzusprechen ist, sondern lediglich durch ein abnormes Überströmen von Gewebslymphe in das Blut bedingt sein kann, umgekehrt können Erhöhungen der Blutkonzentration lediglich durch abnorme Reizung der Vasokonstriktoren zustande kommen.

In ähnlicher Weise können Lähmungen ganzer Gliedmaßen und nicht weniger Steigerungen der motorischen Erregbarkeit wie Krämpfe und gewisse Formen von Tremor auf die Zusammensetzung des Blutes einwirken und schließlich kommt bei vielen Nervenkranken und noch mehr ausgesprochen bei gewissen Geisteskranken der Einfluß ungenügender Ernährung für die Beurteilung der Blutbefunde in Betracht, so daß hier eine Reihe inkommensurabler Faktoren vorliegt, welche große Vorsicht bei der Deutung der Blutbefunde gebieten.

B. Spezielles.

1. Die funktionellen Neurosen sind verhältnismäßig wenig in bezug auf die Zusammensetzung des Blutes studiert worden. Nicht selten finden sich zwar bei Hysterie und Neurasthenie blasse Hautfarbe und allgemeine Klagen, welche als „Blutarmut“ gedeutet werden, indes treten uns gerade bei diesen Kranken die soeben erwähnten Schwierigkeiten entgegen, eine wirkliche Anämie von transitorischen Veränderungen der Blutmischung durch vasomotorische Einflüsse zu unterscheiden.

Von Reinert wurde das Blut derartiger Kranken mit kolorimetrischen Methoden auf seinen Hämoglobingehalt untersucht, und es er-

gab sich dabei für die meisten Fälle eine leichte Herabsetzung der Färbekraft, mithin ein mäßiger Grad von Anämie. Demgegenüber wurde jedoch bei einem großen Material von 40 stationären Kranken mit Hysterie und Neurasthenie von Luxenburg durch exakte Zählungen der Zellen und Bestimmung des Wassergehaltes an größeren Quantitäten des Blutes mit Sicherheit ermittelt, daß das Blut dieser Kranken keine Zunahme des Wassergehaltes, mithin keine Hydrämie zeigt, daß vielmehr die Zahl der Erythrocyten bei diesen Kranken oft erheblich vergrößert ist, was Luxenburg wohl mit Recht auf die oben erwähnten vasomotorischen Beeinflussungen bezieht. Die Leukocytenzahlen fand dieser Autor oft unternormal.

In Übereinstimmung hiermit kann ich aus eigener Erfahrung mitteilen, daß es bei der größten Mehrzahl der Hysterischen und Neurasthenischen nicht möglich ist, irgend eine morphologische Abweichung an den roten und weißen Zellen oder eine Abnahme der Konzentration des Blutes nachzuweisen, so daß man wohl mit Sicherheit den Satz aufstellen kann, daß irgend welche einheitlichen Veränderungen im Blute dieser Kranken nicht vorhanden sind, und daß demgemäß auch ein besonders inniger genetischer Zusammenhang dieser Neurosen mit Anämie, wie dies von manchen Ärzten angenommen wird, nicht bestehen kann.

Wenn sich in derartigen Fällen Abweichungen in der Zusammensetzung des Blutes finden, so muß man in erster Linie an Vasomotorenfunktionen und ferner an Komplikationen irgend welcher Art denken, welche anämisierend gewirkt haben können.

Von Biernacki wurde die Sedimentierung des Blutes dieser Kranken genauer studiert und sowohl eine auffällige Verlangsamung in einigen Fällen, wie eine auffällige Beschleunigung der Sedimentation (vgl. S. 49) in anderen Fällen gefunden, welche auf Abnormitäten des Fibringehaltes deuteten.

Die frühere Angabe von Neußer, daß bei Reizungen des Sympathikus, z. B. bei Neurasthenikern, Vermehrungen der eosinophilen Zellen im Blut auftreten, hat sich nicht bestätigt.

Auch bei Chorea wurden in unkomplizierten Fällen von Leroux keine anämischen Veränderungen gefunden. Interessant sind die Angaben von Zappert, welcher in derartigen Fällen Steigerungen der eosinophilen Zellen bis zu 19% fand. Auch Schaps fand in einigen Fällen Vermehrung der Eosinophilen, im übrigen zum Teil Leukocytosen, zum Teil normale Zahlen. Ein bestimmter Anhaltepunkt für die Auffassung der Chorea als einer Infektionskrankheit läßt sich hieraus nicht gewinnen.

Bei Basedowscher Krankheit fand Oppenheimer keine ausgesprochenen anämischen Erscheinungen, während Bramwell, Zappert und Ewing Herabsetzungen der Zahl der Erythrocyten und des Hämoglobingehaltes konstatierten.

Nach eigenen Erfahrungen habe ich den Eindruck, daß bei schweren Fällen von Basedowscher Krankheit mit ausgesprochener Kachexie auch die Zusammensetzung des Blutes leidet, ohne daß es jedoch zu schweren morphologischen Veränderungen an den roten Zellen kommt. Ein genauer Einblick in das Verhalten des Blutes ist gerade bei diesen Kranken wegen der intensiven Störungen im Vasomotorengebiete äußerst schwierig zu gewinnen.

2. Geisteskrankheiten. Eine Zusammenstellung von Blutuntersuchungen bei verschiedenen Formen von Manie, Melancholie, Demenz usw., welche Ewing auf Grund verschiedener Publikationen gibt, zeigt, daß bei allen diesen Krankheiten von irgend welchen charakteristischen Blutveränderungen keine Rede sein kann, da diese Krankheiten zum Teil ohne irgend welche Zeichen von Bluterkrankung verlaufen können. Ich möchte ferner hervorheben, daß die schwierige Ernährung vieler dieser Kranken eine Abschätzung geringfügiger anämischer Erscheinungen sehr schwierig macht.

Bei Dementia paralytica fand schon vor längerer Zeit Capps stets eine leichte Herabsetzung der Zahl der roten Blutzellen und des Hb-Gehaltes, sowie eine mäßige Leukocytose und auch nach neueren Untersuchungen von Diefendorf bei 11 derartigen Kranken ist die Dementia paralytica verbunden mit mäßiger progressiver Anämie, besonders mit Verminderung des Hämoglobins. Gegen Ende des Lebens sollen Erythrocyten und Hb-Gehalt steigen, ferner eine Leukocytose auftreten, bei welcher die Neutrophilen vermehrt, die Eosinophilen vermindert sein sollen. Auch die paralytischen Anfälle gehen mit Leukocytose einher.

Der Verfasser hält diese Leukocytosen für Zeichen eines toxischen Ursprungs der Paralyse.

Bei Epilepsie fanden Pearce und Boston Anämie, welche nicht auf Verminderung der Erythrocyten, sondern auf Herabsetzung des Hämoglobingehaltes beruhte. Die Leukocyten waren nicht vermehrt, die Neutrophilen vermindert, die kleinen Lymphocyten relativ vermehrt. Injektionen des Blutes riefen bei Meerschweinchen Eosinophilie hervor.

Boston spritzte 20 ccm defibrinierten Blutes von einem Epileptiker intravenös einem Manne ein, welcher an perniciöser Anämie litt. Nach 7 Tagen bekam dieser typische epileptische Anfälle, welche sich 5 Tage lang täglich wiederholten. (!)

Literatur.

Biernacki. Dt. med. Wochenschr. 1897. Nr. 48.
Capps. The Amer. Journ. of med. sc. 1896. Nr. 290.
Diefendorf. Blood changes in Dementia paralytica. Americ. Journ. of med. sc. 1903. S. 1047.
Ewing. Clinical pathol. of the blood. 1903. S. 384.
Leroux. Maladies de l'enfance. (Grancher.) IV. S. 819.
Luxenburg. Beitr. z. Hämatologie d. funktionellen Neurosen. Centralbl. f. inn. Med. 1899. Nr. 21.
Neußer. Wien. klin. Wochenschr. 1893. Nr. 3/4.
Pearce and Boston. The blood in epilepsie. Autorefer. in Fol. haematol. 1904. S. 478.
Reinert. Münch. med. Wochenschr. 1895. Nr. 14.
Schaps. Blutbef. bei Chorea minor. Jahrb. f. Kinderheilk. Bd. 60. 1904. S. 29.
Zappert. Zeitschr. f. klin. Med. Bd. 23. 1893.

XXIII. Kapitel.

Erkrankungen der Nieren.

Die ersten exakten Blutuntersuchungen bei Nierenkranken, welche durch Gregory, Bostock und Christison*) ausgeführt wurden, ergaben eine eigentümliche Veränderung des Blutes dieser Kranken, welche sich in starker Verminderung der festen Stoffe des Serum ausprägte, infolge deren die Blutflüssigkeit eine verringerte Dichte zeigte. Diese Angabe wurde von Andral und Gavarret bestätigt.

In umfassenderer Weise wurden sodann von C. A. Schmidt im Anschluß an seine Blutuntersuchungen bei Cholera- und Ruhrkranken Analysen des Blutes von Nierenkranken ausgeführt, deren wesentliche Ziffern, soweit sie die Gesamtkonzentration betreffen, hier angeführt werden sollen, weil sie ein klares Bild derselben zu geben geeignet sind:

1. Ein 34jähriger Mann, Säufer, von mittlerer Konstitution mit starken Ödemen und Albuminurie zeigte:

spez. Gewicht des Blutes 1,0513
„ „ der Blutzellen 1,0848
„ „ des Serum . . . . . 1,022.

Das Blut enthält: 44,9 % Blutzellen.
55 % Intercellularfluidum (Plasma).

2. Ein 35jähriger kräftiger Mann mit spärlichem, eiweißreichem Harn, starken Ödemen zeigte:

spez. Gewicht des Blutes 1,0439
„ „ der Blutzellen 1,0827
„ „ des Serum . . . . . 1,0181.

Das Blut enthält: 38,9 % Blutzellen,
61,0 % Intercellularfluidum.

3. Ein 39 Jahre alter Mann mit chronischer Nephritis und starken Ödemen zeigte:

spez. Gewicht des Blutes 1,0446
„ „ der Blutzellen 1,0819
„ „ des Serum . . . . . 1,024.

Das Blut enthält: 34,2 % Blutzellen,
65,7 % Intercellularfluidum.

*) Zit. bei Becquerel u. Rodier (s. Lit. 1).

Aus diesen Zahlen geht klar hervor, daß bei den beobachteten Nierenkranken in verschiedenen Stadien der Nephritis das Blut im ganzen wasserreicher geworden war, daß die Gesamtmenge der Blutflüssigkeit auf 55—65% erhöht und das Serum selbst beträchtlich wasserreicher geworden war. Dagegen zeigte sich das spez. Gewicht der Blutzellen nicht wesentlich verändert.

Nach Schmidts eigener Ansicht veranlaßt der Eiweißverlust der Nierenkranken einen Austritt von Albuminaten aus der Intercellularflüssigkeit des Blutes und eine Zunahme der unorganischen Stoffe. Das gegenseitige Verhältnis der Mineralstoffe, sowie die typische Verteilung von Kalium, Natrium, Phosphor und Chlor auf die morphologischen Elemente des Blutes bleibt unverändert.

Ähnliche Resultate erhielt auch Scherer, welcher bei sechs Blutanalysen von Nierenkranken in verschiedenen Stadien der Erkrankung im Durchschnitt 18,6% feste Bestandteile und 81,3% Wasser im Blute und im Serum 6,9% feste Teile und 93,1% Wasser ermittelte. Becquerel und Rodier (2) fanden ebenfalls das spez. Gewicht des Serum auffällig erniedrigt und zwischen 1019 und 1023,5 schwankend.

Auch andere Beobachter aus späterer Zeit, wie Frerichs, Hinterberger, Gorup-Besanez betonen, daß die Wasserzunahme im Blute von Nierenkranken vornehmlich das Serum betreffe, daß bei Nephritis also eine Hydrämie vorläge.

Aus den zahlreichen späteren Untersuchungen hat sich im wesentlichen eine Bestätigung dieser Anschauungen ergeben, doch hat sich im übrigen gezeigt, daß ganz beträchtliche Schwankungen der Blutmischung gerade bei dieser Krankheit zu konstatieren sind.

Die Zusammensetzung des Blutes Nierenkranker scheint — abgesehen von individuellen Verhältnissen — erstens von der Art der Nierenerkrankung abzuhängen, da sich besonders bei Schrumpfniere die Blutmischung wesentlich anders verhält, als bei den Formen parenchymatöser Nephritis. Zweitens bietet das Blut in den einzelnen Stadien dieser Erkrankungen verschiedene Verhältnisse dar, und drittens spielt das Vorhandensein von Ödemen eine wichtige Rolle.

1. **Die chronische parenchymatöse Nephritis** bedingt in den meisten Fällen eine Herabsetzung der Konzentration des Gesamtblutes, welche mancherlei Schwankungen unterworfen ist. Bei akuten Fällen fand Laache eine stärkere Herabsetzung der Zahl der roten Blutkörperchen als bei den chronischen Formen, und nach seinen Beobachtungen war die Zahl der roten Blutkörperchen durchnittlich um 19%, der Hb-Gehalt dagegen um 26%, also verhältnismäßig stärker herabgesetzt. Auch Leichtenstern fand bei Morbus Brighti mäßige Herabsetzungen des Hb-Gehaltes.

Nach Sörensen ist die Zahl der roten Blutkörperchen bei chronischer Nephritis nur wenig unter die Norm herabgesetzt und beträgt durchschnittlich 4,74 Mill.

Eine stärkere Zunahme des Wassergehaltes konstatierten Cuffer und Regnard, Rosenstein und Peiper (1), von welchen der letztere bei chronischer und akuter Nephritis hochgradige Herabsetzung des spez. Gewichts des Blutes bis zu 1,0263 herunter beobachtete, welches sich nach Besserung der Symptome vier Wochen später auf 1,0549 gehoben hatte. Bei frischer akuter Nephritis fand Peiper dagegen keine Herabsetzung der Dichte, sondern Zahlen von 1,0543 und 1,0574 für das spez. Gewicht. Felsenthal und Bernhard fanden bei nierenkranken Kindern ebenfalls das spez. Gewicht des Blutes herabgesetzt.

Reinert konstatierte ebenso wie Laache bei chronischer Nephritis eine mäßige Herabsetzung der Zahl für die roten Blutkörperchen und eine verhältnismäßig stärkere Verringerung des Hb-Gehaltes.

Nach v. Jaksch (1) sind die Zahlen der roten Blutkörperchen, sowie der Eiweißgehalt (aus den N-Werten berechnet) und die Trockenrückstände bei den einzelnen Fällen von chronischer und akuter Nephritis sehr wechselnd.

Nach Bogdanow-Beresowsky sind bei frischeren Entzündungen der Niere sowohl der Hb-Gehalt, wie die roten Blutkörperchen und das spez. Gewicht herabgesetzt und steigen bei Besserung der Symptome; in chronischen Fällen sollen die Schwankungen nur gering sein.

Verhältnis des Blutes zum Hydrops. Askanazy fand bei ausgedehnten Untersuchungen, daß bei Nephritiden ohne Hydrops fast ausnahmslos ein normales Gesamtblut und ebenfalls fast normales Serum besteht, daß dagegen bei sämtlichen hydropischen Nephritiden eine Zunahme des Wassergehaltes im Gesamtblute, wie im Serum eintritt, doch ließ sich ein Parallelismus zwischen Hydrops und Blutwasser nicht nachweisen. Nur bei Zu- und Abnahme des Hydrops ließ sich ganz gleichsinnig eine Zu- und Abnahme des Wassergehaltes im Blute nachweisen und dasselbe Verhältnis zwischen Hydrops und Blutmischung fanden Stintzing und Gumprecht.

Mit Recht macht Askanazy darauf aufmerksam, daß bei Nephritischen oft infolge von Blutverlust durch den Urin eine anämische Blutbeschaffenheit besteht, so daß man die Verarmung des Blutes an Zellen nicht immer mit den hydropischen Verhältnissen in Beziehung bringen darf.

Bereits früher hatte Hammerschlag gefunden, daß das Blutserum nur bei hydropischen Nierenkranken verdünnt, dagegen bei solchen ohne Hydrops von normaler Konzentration sei, auch bei bedeutender Albuminurie, dagegen fanden Benczur und Czatáry, daß der

Hb-Gehalt des Blutes bei Nierenkranken mit starken Ödemen nicht größer wird, wenn die Ödeme schwinden, eine Ansicht, der sich auch v. Jaksch anschloß, und Biernacki konstatierte, daß bei starken allgemeinen Ödemen eine fast normale Konzentration des Blutes vorkommt.

Dieballa und v. Kétly geben an, daß bei Morbus Brighti zuerst Hydrops des Blutes, also Hydrämie eintritt, während der Hydrops der übrigen Körpergewebe durch Vermittlung des Bluthydrops zustandekommt. Nach diesen Autoren steht der Hydrops im umgekehrten Verhältnis zum Hb-Gehalte, dem spez. Gewichte und der Zahl der roten Zellen des Blutes, sowie der Tagesmenge des Harns, während er in geradem Verhältnis zur täglichen Eiweißmenge des Harns steht.

Die roten Blutkörperchen erleiden bei der chronischen parenchymatösen Nephritis nach meinen Beobachtungen keine morphologischen Veränderungen, sofern nicht Blutungen oder sonstige Komplikationen bestehen. Leichte Größenunterschiede zwischen den einzelnen Zellen sind häufig zu beobachten, es fehlen aber vollständig die Zeichen degenerativer Veränderung, die wir bei der Einwirkung von Blutgiften besprochen haben.

Die Leukocyten zeigen nach eigener Erfahrung bei unkomplizierten Fällen keine Vermehrung und ebensowenig irgendwelche besonderen morphologischen Erscheinungen, dagegen gibt Pieraccini, in Übereinstimmung mit früheren Mitteilungen von Sabrazès und Lesson an, daß bei chronischer Nephritis die Eosinophilen schwinden, worin dieser Autor den Ausdruck einer Vergiftung des Organismus renalen Ursprunges sieht.

Dieser Befund soll differentialdiagnostisch wichtig sein gegenüber Hydropsien infolge von Herzinsuffizierung.

Das Blutserum beansprucht bei diesen Kranken ein besonderes Interesse, da es, wie bereits im Anfange dieses Kapitels erwähnt, von den meisten Untersuchern besonders wasserreich gefunden wurde.

Nur die Angaben von v. Jaksch stehen mit diesen Befunden in Widerspruch, da er bei mehreren Fällen von chronischer Nephritis, und zwar zum Teil solchen mit starkem Hydrops übernormale Zahlen für den Eiweißgehalt konstatierte. Da indes diese Zahlen auf den Ermittelungen des Stickstoffgehalts im Serum beruhen, so ist mit großer Wahrscheinlichkeit anzunehmen, daß ein mehr oder weniger großer Teil des gefundenen Stickstoffes nicht auf Eiweiß, sondern auf retinierten Harnstoff zu beziehen ist.

H. Strauß fand in neueren Untersuchungen bei chronischer parenchymatöser Nephritis stets stark herabgesetzte Werte für Eiweiß-N, während sich bei chronischen interstitiellen Formen fast normale Werte fanden.

Weiterhin berichtet Strauß, daß der Retentions-N bei chronischer parenchymatöser Nephritis eine geringe, bei interstitieller eine starke Erhöhung im Blutserum zeigt und daß sich in ganz ähnlicher Weise die quantitativen Verhältnisse für Harnsäure-N und Ammoniak-N im Serum darstellen.

Der Kochsalz- und Aschengehalt des Blutserum zeigt nach Strauß kein bestimmtes Verhalten und ebensowenig der Zuckergehalt.

Bruner gibt an, daß das Nephritisblut durch eine Verringerung des Natriumgehaltes ausgezeichnet sei, und daß auch im urämischen Anfalle keine Vermehrung eintritt.

Der Harnstoffgehalt des Blutes, welcher im normalen Blute 0,01—0,05% beträgt, ist von verschiedenen Autoren, wie Picard, Spiegelberg, Hoppe-Seyler, Bartels u. a. bei Nephritis im allgemeinen und in besonders starkem Maße im urämischen Anfalle vermehrt gefunden worden, doch scheint der Harnstoff selbst bei Einführung größerer Mengen in die Blutbahn, speziell auch beim Aufpulvern auf die freigelegte Medulla oblongata von Kaninchen (Landois) keine toxische Wirkung zu entfalten.

Kreatinin wurde von Schottin, Perls u. a. im Blute bei Morbus Brighti und urämischen Tieren in vermehrter Menge nachgewiesen.

Die sonstige chemische Untersuchung des Blutes Nierenkranker hat ergeben, daß die Alkaleszenz zu Zeiten ungestörten Allgemeinbefindens unverändert, beim Eintritt urämischer Zustände dagegen beträchtlich herabgesetzt ist (v. Jaksch (2), Peiper, Rumpf, Mya und Tassinari). Auch Brandenburg fand neuerdings die Alkalispannung bei Urämie beträchtlich herabgesetzt. Watjoff fand Steigerung des Fettgehaltes im Blute bei unkomplizierter Nephritis.

Über das Verhalten der molekulären Konzentration des Blutes bei parenchymatösen Nierenentzündungen sind in der letzten Zeit zahlreiche Untersuchungen von v. Koranyi, Strubell, Lindemann, M. Senator, H. Strauß u. a. angestellt worden, welche mit ihren Ergebnissen eine hohe Bedeutung für die Pathologie und Therapie der Nierenkrankheiten erlangt haben.

Eine ausführliche Darstellung dieser Verhältnisse würde über den Rahmen dieses Buches hinausgehen, ich verweise deshalb auf die Schriften der genannten Autoren und besonders auf das kürzlich erschienene Buch von H. Strauß, welches alle einschlägigen Fragen zusammenfassend behandelt.

Hier sei nur in Kürze erwähnt, daß die Untersuchungsergebnisse der einzelnen Autoren recht verschiedenartige sind, da z. B. v. Koranyi bei chronischer Nephritis ohne Urämie fast immer Erniedrigungen

des Gefrierpunktes fand, während Lindemann dies vorzugsweise bei akuter Nephritis und Urämie konstatierte. Nach Liudemann lassen sich aus der Erhöhung des osmotischen Druckes die meisten Befunde bei Urämie in befriedigender Weise erklären.

Über die **Toxizität des Serum** liegen neuere Untersuchungen von H. Strauß vor, welcher nach sorgfältiger Würdigung der in der Literatur hierüber vorhandenen Mitteilungen auf Grund seiner eigenen Experimente zu dem Schlusse kommt, daß die Fälle von chronischer interstitieller Nephritis im allgemeinen eine höhere Giftigkeit des Blutserum zeigen, als die Fälle von chronischer parenchymatöser Nephritis.

Ceconi fand die Resistenz der roten Blutzellen bei Nephritis nicht herabgesetzt und zieht daraus den seltsamen Schluß, daß die Anämie der Nephritiker auf einer paralysierenden Wirkung der Harngifte auf die blutbildenden Organe beruht. Schon oben wurde darauf hingewiesen, daß die osmotische Resistenz der Zellen nichts für die Resistenz gegenüber Blutgiften beweist.

2. **Die Schrumpfniere, chronische interstitielle Nephritis,** zeigt außer den erwähnten Abweichungen im Chemismus des Serum auch wesentlich andere Verhältnisse der Blutmischung als die parenchymatöse Nierenentzündung. Man kann hier ohne Schwierigkeiten zwei Stadien der Erkrankung unterscheiden, in welchen die Blutmischung ein durchaus verschiedenes Verhalten zeigt.

Das erste Stadium bildet diejenige, bei unkomplizierten Fällen häufig sehr lange Zeit, in welcher die gesteigerte Herzkraft die durch die Nierenerkrankung bedingten Zirkulationsstörungen auszugleichen imstande ist, in welcher bei geringen Krankheitszeichen eine auffällige Urinvermehrung mit meist geringem Eiweißgehalt oder sogar ohne denselben besteht. In dieser Zeit bietet die Blutuntersuchung häufig keine abweichenden Erscheinungen, vielmehr ist die Gesamtkonzentration, ebenso wie die des Serum und auch die Zahl der roten Blutkörperchen in normalen Grenzen, soweit nicht komplizierende Verhältnisse vorliegen.

Anders ist das Bild jedoch im zweiten Stadium, wenn die Herzkraft nicht mehr hinreicht, um die vorhandenen Widerstände zu überwinden, wenn der hypertrophische linke Ventrikel erlahmt und das ganze Symptomenbild der gestörten Kompensation bei allgemein zunehmendem Marasmus auftritt. In diesem Stadium entwickeln sich diejenigen Veränderungen, welche bereits bei Besprechung der Zirkulationsstörungen erwähnt sind, d. h. es tritt eine progressive Verdünnung des Blutes durch Wasserzunahme auf, welche gerade hier bei Schrumpfniere besonders hohe Grade anzunehmen scheint, da z. B. Laache und Leichtenstern bei solchen Kranken abnorm niedrige Werte für rote Blutkörperchen und Hb beobachteten.

Im Blutserum bei interstitieller Nephritis fanden Gilbert und Herscher eine auffällig starke Bilirubinreaktion.

Literatur.

Askanazy. Dt. Arch. f. klin. Med. Bd. 59. 1897. S. 385.
Astaschewsky. Petersb. med. Wocheuschr. 1881. Nr. 27.
Becquerel u. Rodier (1). Zusammensetzung d. Blutes. Erlangen 1845. — (2) Gaz. méd. de Paris. 1846.
Benczur u. Czatáry. Über das Verhältnis der Ödeme zum Hb-Gehalt des Blutes. Dt. Arch. f. klin. Med. Bd. 46. 1890. S. 478.
Biernacki. Zeitschr. f. klin. Med. Bd. 24. 1894. S. 460.
Bogdanow-Beresowsky. Die Veräuderungen des Blutes bei Nierenkranken. Vorl. Mitteil. St. Petersb. med. Wocheuschr. 1895. (26.)
Bouchard. Leçons sur les autointoxications. Paris 1887.
Bruner. Centralbl. f. inn. Med. 1898. Nr. 18.
Brandenburg. Dt. med. Wochenschr. 1902. Nr. 5.
Ceconi. La sém. medic. Ital. 1905. Nr. 1.
Dieballa u. v. Kétly. Über die Wechselbeziehung von Albuminurie, Hydrämie u. Hydrops bei Brightikern. Dt. Arch f. klin. Med. Bd. 61. 1898. S. 76.
Felsenthal u. Beruhard. Arch. f. Kinderheilk. Bd. 17. 1894.
Feltz u. Ritter. De l'urémie expérimeutale. Paris 1881.
Frerichs. Brightsche Nierenkraukheit. Braunschweig 1851.
Gilbert et Herscher. Compt. rend. de la Soc. de Biol. 1905. Nr. 26.
Gorup-Besanez. Arch. f. physiol. Heilk. 1849.
Hammerschlag. Über Hydrämie. Zeitschr. f. klin. Med. Bd. 21. 1892.
Hinterberger. Arch. f. physiol. Heilk. 1849.
Hoppe-Seyler. Physiol. Chemie. Berlin 1881.
Hughes u. Carter. A clinical and experim. stud. of uraemia. Amer. journ. of med. science. 1894. Aug. u. Sept.
v. Jacksch. 1. Zusammeusetzung d. Blutes gesunder u. krauker Menschen. Zeitschr. f. klin. Med. Bd. 23. 1893. S. 187. — 2. Zeitschr. f. klin. Med. Bd. 13. 1887. — 3. Über d. klin. Bedeutung des Vorkommens von Harusäure u. Xauthinbasen im Blute. Berlin 1891.
v. Koranyi. Zeitschr. f. klin. Med. Bd. 33.
Laache. Die Anämie. Christiania 1883.
Landois. Die Urämie. Wien u. Leipzig 1891.
Leichtenstern. Unters. über den Hb-Gehalt d. Blutes. Leipzig 1878. S. 88.
Lindemann. Dt. Arch. f. klin. Med. Bd. 65. 1899. S. 1.
Mya u. Tassinari. Arch. per le science med. 1886. Vol. IX. Nr. 20.
Peiper (1). Das spez. Gewicht des menschl. Blutes. Centralbl. f. kliu. Med. 1891. Nr. 12. — (2) Alkalimetr. Unters. des Blutes. Virch. Arch. Bd. 116. 1889. S. 337.
Perls. Berl. klin. Wochenschr. 1868. Nr. 19.
Picard. De la présence de l'urée dans le sang. Straßburg 1856.
Pieracini. La morfologia del sangue nelle nefriti. Firenze 1904.
Reinert. Zählung der Blutkörperchen. 1891. S. 199.
Rosenstein, S. Die Pathologie u. Therapie d. Nierenkrankheiten. Berlin 1886.
Rumpf. Centralbl. f. klin. Med. 1891. S. 441.
Scherer. Virch. Arch. Bd. X. 1848.
Schmidt, C. A. Zur Charakteristik der epidemischen Cholera. Leipzig 1850.

Schottin. Beitrag zur Kasuistik der Urämie. Arch. f. phys. Heilk. Bd. 12. 1853. S. 170.
Senator, M. Dt. med. Wochenschr. 1900. Nr. 3.
Sörensen Undersøgelser om Antallet af røde og hvide Blodlegemer etc. Kjøbenhavn 1876.
Spiegelberg. Arch. f. Gynäkol. Bd. I. 1870.
Stintzing u. Gumprecht. Wassergehalt u. Trockensubstanz des Blutes beim gesunden u. kranken Menschen. Dt. Arch. f. klin. Med. Bd. 53. 1894. S. 265.
Strauß, H. Die chron. Nierenentzündungen in ihrer Einwirkung auf die Blutflüssigkeit. Berlin 1902.
Strubell. Verhandl. d. 18. Kongr. f. inn. Med. 1900.
Thudichum. Compt. rend. T. 106. 1888. S. 1803.
Voit. Zeitschr. f. Biol. Bd. 4. 1868. S. 140.
Watjoff. Dt. med. Wochenschr. 1897. S. 559.

XXIV. Kapitel.

Infektionskrankheiten.

A. Allgemeines.

Der eigentümliche Verlauf der meisten Infektionskrankheiten mit dem oft plötzlich einsetzenden hohen Fieber, den schnellen Schwankungen zwischen hohen und niederen Temperaturgraden, mit dem Darniederliegen der Appetenz und Nahrungsaufnahme bei zumeist gesteigertem Stoffzerfall im Organismus, sowie mit verschiedenartigen Organerkrankungen und Veränderungen der Funktion derselben, macht es von vornherein wahrscheinlich, daß bei vielen dieser Krankheiten schwere Störungen der Säfte- und Blutmischung eintreten müssen.

Wenn trotzdem über die Blutmischung bei den meisten Infektionskrankheiten noch wenig Klarheit herrscht, so liegt dies erstens daran, daß Schwankungen der Blutzusammensetzung gerade bei diesen Erkrankungen infolge des wechselvollen Verlaufes bei ein und demselben Kranken häufig in auffälliger Weise auftreten und infolgedessen widerspruchsvolle Angaben in der Literatur sich hier besonders reichlich finden. Zweitens hat sich gerade auf diesem Gebiete im Laufe der letzten Jahre das Interesse bei Blutuntersuchungen so vorwiegend auf bakteriologische Fragen konzentriert, daß die Verhältnisse der Gesamtmischung des Blutes dabei anscheinend nicht entsprechend berücksichtigt sind.

Bakteriologisches. Bekanntlich wurde eine der ersten bakteriologischen Entdeckungen gerade im Blute, und zwar bei milzbrandkranken Rindern im Jahre 1849 von dem Barmer Arzte Pollender gemacht, welcher in demselben feine stäbchenförmige Gebilde fand, eine Entdeckung, die kurz darauf, unabhängig von der ersten, ebenfalls von Brauell gemacht wurde. Hieran schloß sich im Jahre 1873 die nicht minder wichtige Entdeckung der Spirille des Rekurrensfiebers durch Obermeier, und gerade diese beiden Bakterien, welche vor der eigentlichen bakteriologischen Epoche entdeckt sind, spielen bis heute

unter all den vielen Bakterien, welche man im Blute gefunden hat, mit die erste Rolle in bezug auf die Leichtigkeit und Sicherheit des Nachweises, sowie die klinisch-diagnostische Bedeutung.

Später sind die verschiedensten Bakterien im Blute nicht nur bei Infektionskrankheiten gefunden worden, und wir haben bereits bei Besprechung der perniciösen Anämie, der Leukämie und Pseudoleukämie gesehen, daß man auf Grund dieser Befunde alsbald den weitgehenden Schluß gezogen hat, daß auch diese erwähnten Krankheiten als bakterielle Infektionskrankheiten aufzufassen seien.

Es sind indes bei bakteriologischen Blutuntersuchungen folgende zwei Punkte zu berücksichtigen, welche zur Vorsicht gegenüber manchen Befunden von Keimen im Blute mahnen:

1. **Die Technik der Untersuchungen des Blutes auf Bakterien** bietet erhebliche Schwierigkeiten dar. Zunächst ist hier die Untersuchung frischer Blutströpfchen zu erwähnen, welche bei Milzbrandinfektion und Rekurrens schon bei Betrachtung mit stärkeren Trockensystemen die Bakterien deutlich erkennen läßt, in allen anderen Fällen aber resultatlos bleibt, da die sonstigen pathogenen Mikroorganismen nicht ohne weiteres von Krüppelformen und Zerfallskörperchen im Blute zu unterscheiden sind, welche nicht nur die sog. Molekularbewegung, sondern anscheinend infolge von Kontraktilität ihrer Substanz auch Eigenbewegung zeigen können.

Nicht viel anders verhält es sich mit Trockenpräparaten des Blutes, welche mit bakterienfärbenden Stoffen behandelt sind. Auch hier finden sich Zerfallskörperchen im Blute, und zwar wohl besonders Abkömmlinge der Kernsubstanzen, welche die basischen Anilinfarbstoffe ebenso aufnehmen, wie die Bakterien und daher infolge ihrer rundlichen Gestalt sehr leicht kleinste Kokken, manchmal aber auch kleine Stäbchen vortäuschen können.

Es ist infolgedessen unumgänglich notwendig, die Untersuchung des Blutes auf Bakterien durch Übertragung von Blutproben auf Nährböden oder auf Versuchstiere auszuführen und auch hier sind noch erhebliche Schwierigkeiten zu berücksichtigen.

Dieselben beruhen darauf, daß erstens beim Übertritt eines Blutströpfchens auf die, wenn auch noch so gut gereinigte und desinfizierte Haut immer die Möglichkeit einer Verunreinigung des Blutes mit Keimen gegeben ist, weil die Haut überaus schwer von allen anhaftenden Keimen zu säubern, und auch während der für die Impfung unvermeidlich notwendigen Zeit ein Hinauffallen von Keimen aus der Luft sehr leicht möglich ist.

Zweitens aber liegt die Schwierigkeit darin, daß wohl nur bei sehr wenigen Krankheiten, bei welchen man Spaltpilze im Blute an-

trifft, dieselben darin so massenhaft enthalten sind, daß man Aussicht hat, in jedem Blutströpfchen ein oder mehrere Exemplare derselben zu erhalten, wie es z. B. bei der Febris recurrens tatsächlich häufig der Fall ist.

In der Mehrzahl der untersuchten Fälle sind vielmehr die Bakterien nur in geringer Zahl im Blute kreisend anzutreffen, und es muß deshalb immer als ein Glücksfall betrachtet werden, wenn es gelingt, in einem oder auch mehreren kleinen, einer Incision entquellenden Tröpfchen wirklich Bakterien zu finden.

Diese Schwierigkeiten sind allen Untersuchern, welche sich mit der Bakteriologie des Blutes beschäftigt haben, entgegengetreten und haben dazu geführt, Blut in größeren Quantitäten am besten durch Punktion einer Armvene zu entnehmen und teils auf größere Mengen von Nährbouillon, teils auf feste Nährböden zu übertragen, wie dies auf S. 28 näher angegeben ist.

Es ist hierbei die Gefahr einer Verunreinigung des Nährbodens nahezu völlig ausgeschlossen, indes ist naturgemäß zu berücksichtigen, daß im venösen Kreislauf vielleicht spärlicher Bakterien vorhanden sind, als im Kapillargebiet. Immerhin sprechen zahlreiche positive Bakterienbefunde bei verschiedenen Infektionskrankheiten für die Brauchbarkeit dieses Verfahrens.

2. **Ein positiver Befund von Bakterien im Blute,** selbst wenn er mit zuverlässigen Methoden in unzweifelhafter Weise erhoben ist, beweist noch nicht, daß ein ursächliches Verhältnis zwischen dem gefundenen Bakterium und der vorliegenden Krankheit obwaltet.

Abgesehen davon, daß bakterielle Infektionen als Accidentien zu den verschiedensten Erkrankungen hinzutreten können, haben die neuesten Untersuchungen von Nocard, Ettlinger, Porcter und Desoubry vornehmlich bei Tieren ergeben, daß Mikroorganismen während der Verdauung aus dem Darm in den Chylus und die Zirkulation gelangen können, wobei nach Nocard besonders bei starkem Fettgenuß ein reichlicher Übertritt von Bakterien erfolgt. Im nüchternen Zustande soll das Blut steril sein, oder nur geringe Mengen von Bakterien enthalten, da die Lunge nnd andere Organe als Filter für die Mikroorganismen dienen. Beim Menschen sollen nach Beco während einer protrahierten Agone Bakterien aus dem Darme in das Blut übertreten, und besonders das Bacterium coli commune soll bei einer großen Zahl von Menschen vor dem Tode in die Zirkulation gelangen und sich vorzugsweise in der Milz, dem Knochenmark, der Leber und Schilddrüse vermehren.

Diese Angaben sind sehr beachtenswert und fordern gerade rück-

sichtlich des in letzter Zeit so vielfach vorgefundenen Bacterium coli zu großer Vorsicht in bezug auf Verwertung nach ätiologischer Richtung hin auf. Auch die bei mehreren der folgenden Infektionskrankheiten erwähnte Beobachtung, daß sich Bakterien besonders in letal verlaufenden Fällen sub finem vitae im Blute finden, steht mit den Angaben von Beco in Übereinstimmung.

Wirkungen der Bakterien und ihrer Stoffwechselprodukte auf das Blut. 1. Die allgemeine Zusammensetzung des Blutes kann durch bakterielle Injektionen nach mehreren Richtungen hin gestört werden, und zwar ist hier zuerst die Beobachtung von Bouchard zu erwähnen, welcher nach Injektion sterilisierter Kulturen des Bacillus pyocyaneus eine Kontraktion der Gefäße der Retina beobachtete und daraus eine Reizwirkung der Toxine dieses Pilzes auf das vasomotorische Zentrum folgerte.

Auch Gley und Charrin nehmen für die Stoffwechselprodukte des Bacillus pyocyaneus eine Einwirkung auf die Gefäßinnervation an, glauben aber, daß es sich hierbei um eine Paralyse der vasodilatatorischen Zentren handelt.

Da wir an den verschiedensten Stellen die Einwirkung derartiger vasomotorischer Reizerscheinungen auf die Blutmischung besprochen haben, so genügt es hier, darauf hinzuweisen, daß wir nach den erwähnten Beobachtungen eine Zunahme der Konzentration des Blutes durch Einführung der Toxine des Bacillus pyocyaneus zu erwarten haben.

Hiermit stehen durchaus in Übereinstimmung die Resultate, welche Gärtner und Roemer bei Messungen der Lymphbewegung im Gefolge von Bakterien- resp. Toxineinwirkungen nach dem Vorbilde der von Heidenhain erprobten Methoden gewannen. Die genannten Autoren fanden hierbei, daß Extrakte des Bacillus pyocyaneus, des Pneumobacillus, ferner das Tuberkulin eine den Lymphstrom beschleunigende und dabei das Blut eindickende Wirkung ausüben, wie sie Heidenhain z. B. für Krebsmuskelextrakte, Pepton u. a. fand.

In einer Reihe von Versuchen habe ich (s. Lit.) ferner gezeigt, daß Kulturen verschiedener Bakterien, der Cholera, Diphtherie, Sepsis usw. beim Einbringen in die Blutbahn schnelle Schwankungen im Flüssigkeitsgehalte des Blutes hervorrufen, und habe versucht, die Resultate dieser Tierexperimente durch Beobachtungen am Blute erkrankter Menschen auf ihre Bedeutung in der Pathologie zu prüfen, worüber bei einzelnen der folgenden Infektionskrankheiten berichtet ist.

Ferner sind hier Beobachtungen von Bianchi-Mariotti zu erwähnen, welche bei Einführung der löslichen Produkte des Milzbrandbacillus, Bacillus pyocyaneus,

Streptococcus pyogenes, Cholera, in kleinen Mengen eine Vermehrung des isotonischen Vermögens des Blutes, also wohl eine Hyperisotonie desselben ergaben, während dieses Vermögen verringert wurde durch Injektion größerer Mengen der erwähnten Bakterienprodukte und ferner auch bei kleinen Dosen des Bacillus typhi abdominalis.

2. Die Wirkung der bakteriellen Produkte auf die Erythrocyten ist eine äußerst verschiedene. Es gibt einige Infektionskrankheiten, bei welchen durchaus keine Anhaltepunkte für eine direkte schädigende Wirkung gegenüber den roten Zellen zu finden sind, und zwar rechne ich hierher besonders den Abdominaltyphus, die Masern, reine Diphtherie und die Cholera.

Wiederum gibt es andere Infektionskrankheiten, bei welchen keine direkten Auflösungen der roten Zellen, sondern nur plasmotrope Wirkungen im Sinne meiner Definition auf S. 233 ausgeübt werden, wie dies bei leichten Fällen von Scharlach, leichten septischen Zuständen, bei Beri-Beri, wahrscheinlich auch bei Malariainfektion (hier neben der direkten Zerstörung durch Parasiteninvasion der Erythrocyten) anzunehmen ist.

Endlich treten stärkere hämolytische Vorgänge, vornehmlich in der Leber und anderen Organen, unter Umständen aber auch im zirkulierenden Blute selbst bei schweren und schwersten septischen Infektionen und Scharlach ein.

3. Die Wirkung auf die Leukocyten ist ebenfalls verschieden, insofern bei Typhus und Masern, ferner auch bei Dysenterie keine Vermehrungen, sondern eher Hypoleukocytosen in unkomplizierten Fällen die Regel bilden, während bei Sepsis und allen, auf der Wirkung eitererregender Bakterien beruhenden Krankheiten hohe Leukocytenwerte die Regel bilden, so daß man den allgemeinen Satz aufstellen kann, daß diejenigen Infektionskrankheiten, welche stark hämolytisch wirkende Gifte produzieren, mit einer, oft parallel zur Schwere der Infektion einhergehenden Leukocytenvermehrung verlaufen.

Man hat aus diesen Beobachtungen „Leukocytenformeln", d. h. typische Leukocytenbilder für die einzelnen Infektionskrankheiten aufzustellen versucht, wie wir weiterhin bei den einzelnen Krankheiten sehen werden.

Wenn wir uns jedoch der überaus vielseitigen Funktionen der Leukocyten erinnern, die im Kap. IX geschildert sind, so wird man diese Befunde immer nur mit einiger Vorsicht aufnehmen, da allzu viele Momente eine Leukocytose bedingen können, und da deren Wirksamkeit im einzelnen Falle nie sicher abgeschätzt werden kann.

Die neueren Ergebnisse der experimentellen Bakteriologie

über die Bildung von Giftstoffen, Toxinen, im Blute bei Infektionskrankheiten, über die Bildung von Antitoxinen, über die spezifischen Wirkungen der Blutsera bei den verschiedenen bakteriellen Krankheiten, ferner über die neuere Immunitätslehre und ihre Begründung durch spezifische Eigenschaften des Blutes — diese vieldiskutierten Fragen liegen außerhalb des Rahmens dieses Buches auf dem Gebiete der experimentellen Pathologie. Alle die genannten eng zusammenhängenden Fragen haben in den letzten Jahren eine so umfangreiche Literatur gezeitigt, daß ihre Beschreibung für sich allein ein ansehnliches Werk ausmachen dürfte, dessen Bearbeitung einer kompetenteren Feder vorbehalten bleibt.

Literatur.

Beco. Étude sur la pénétration des microbes intestinaux dans la circulation générale pendant la vie. Annal. de l'inst. Pasteur. 1895. S. 199. Nr. 3.

Bianchi-Mariotti. Wirkung der löslichen Produkte der Mikroorganismen auf die Isotonie u. den Hb-Gehalt d. Blutes. Wien. med. Presse. 1894. Nr. 36.

Bouchard. Leçons sur les autointoxications dans les maladies. Paris 1887.

Ettlinger. Étude sur le passage des microbes pathogènes dans le sang.

Gärtner u. Roemer. Über die Einwirkung von Tuberkulin und anderen Bakterienextrakten auf den Lymphstrom. Wien. klin. Wochenschr. 1892. Nr. 2.

Gerhardt, D. Über Hydrobilirubin. Dissert. Berlin 1889.

Gley u. Charrin. Mitteilg. v. XI. internat. Kongr. in Rom. Centralbl. f. Bakt. 1894. I. S. 688.

Grawitz, E. Klinisch-experim. Blutunters. II. Zeitschr. f. klin. Med. Bd. 22. 1892. Heft 4/5.

Hoppe-Seyler, G. Virch. Arch. Bd. 124. 1891. S. 30.

Maragliano. Zeitschr. f. klin. Med. Bd. 14 u. 17.

Nocard. Influence des repas sur la pénétration des microbes dans le sang. La sém. médic. 1895. Nr. 8.

Porcter u. Desoubry. Compt. rend. de la soc. de biolog. 1895. 10. Mai. Thèse. Paris 1893.

Reinert. Zählung der Blutkörperchen. Leipzig 1891. S. 174.

Senator. Unters. über den fieberhaften Prozeß. Berlin 1873.

Tietze. Dissert. Erlangen 1890.

B. Spezielles.

1. Typhus abdominalis.

Bakteriologisches. — Beim Abdominaltyphus hat man in Rücksicht auf die häufigen Schwierigkeiten, welche hier der sicheren Diagnose entgegenstehen, versucht, durch den Nachweis von Typhusbazillen im Blute in einfacher und sicherer Weise die Diagnose zu erhärten; und es läßt sich nicht bezweifeln, daß es sowohl für die sichere Erkennung einzelner ungewisser Krankheitsfälle wie auch für eine frühzeitig zu treffende Prophylaxe sehr erwünscht wäre, wenn man auf diese Weise zu einer zuverlässigen Diagnose gelangen könnte, zumal der Nachweis der Typhusbazillen aus den Faeces zeitraubend ist und auf Schwierigkeiten stößt.

Von vornherein müssen diese Untersuchungen recht aussichtsvoll erscheinen, da vielfache Erfahrungen über metastatische Verschleppungen der Typhusbazillen nach entfernten Organen vorliegen, und da besonders die Milz sich in der Mehrzahl aller Fälle als ein solches Depot eingewanderter Typhusbazillen erweist. Gerade aus der Milz haben zuerst Chantemesse und Vidal durch Punktion mit einer Pravazschen Spritze Gewebssaft entnommen, verimpft und zwar mit sieben positiven Resultaten unter zehn untersuchten Fällen. Auch spätere Untersucher wie Redtenbacher und Neisser haben bei Milzpunktionen in der Mehrzahl der Fälle Typhusbazillen gefunden. Weit weniger zuverlässig aber haben sich die Untersuchungen des Blutes Typhöser erwiesen, welche teils am Kapillarblute einer beliebigen Stelle der Haut, teils am Blute der Roseolen oder am Venenblute angestellt wurden.

Während eine Reihe von Forschern wie Gaffky, Seitz, Lucatello zu gänzlich negativen Resultaten bei ihren Blutuntersuchungen gelangten, und andere wie Rütimeyer, Wiltschour, Fränkel und Simmonds, ich selbst und Menzer nur in vereinzelten Fällen im Roseolenblute positive Erfolge aufweisen konnten, gelang es Neuhaus in neun Fällen unter fünfzehn, aus dem Roseolenblute Typhusbazillen zu kultivieren. Auch Sudakoff und Thiemich haben etwas bessere Resultate erhalten, und zwar fand der letztere bei sieben Typhösen dreimal die Typhusbazillen

im Blute der Roseolen und einmal im Venenblute. Gänzlich negative Resultate bei Untersuchungen des Roseolenblutes hatten dagegen Chantemesse und C. Vidal, Janowski, Merkel und Goldschmidt.

Diese ungünstigen Erfolge der früheren Autoren beruhen, wie Neufeld gezeigt hat, darauf, daß die bakterizide Kraft des Blutserum bei der Übertragung des Blutes auf feste Nährböden nicht berücksichtigt wurde, und es ist nötig, diese Wirkung dadurch zu vermeiden, daß Blut und Gewebssäfte auf größere Mengen flüssiger Nährböden (Bouillon) übertragen werden.

Besonders die Aussaaten von Roseolenblut sind bei der Neufeldschen Methode in neuester Zeit sehr häufig positiv ausgefallen. So hatte Neufeld selbst bei 14 Fällen 13 positive Erfolge, Curschmann unter 20 Fällen 14 positive, Scholz und Krause bei 16 Fällen 14 positive Ergebnisse, Seemann bei 32 von 34 Typhusfällen positive Ergebnisse.

Auch mit der Aussaat von Blut aus der punktierten Vene (10—30 Tropfen auf 300 ccm Bouillon) hatten Auerbach und Unger unter 10 Fällen 7 positive Erfolge und Castellani unter 14 Fällen 12 positive Erfolge.

Auch Widenmann empfiehlt diese bakteriologischen Blutuntersuchungen für die klinische Diagnose und gibt für die Technik folgende bemerkenswerten Vorschriften:

Wichtig ist, daß man möglichst junge Roseolen zur Abimpfung wählt, daß man nach der Reinigung der Haut mit Äther und Alkohol die Roseole durch Drehen der Skalpellspitze aufkratzt, rasch und möglichst ohne Blutübertragung das Skalpell in steriler Bouillon abspült, und daß man stets mehrere Roseolen abimpft. Man kann nach Neufelds Vorgang das aus der Bouillon wieder entnommene Messer dazu benutzen, um das nach dem Anstechen der Reseolen austretende Blutströpfchen aufzunehmen und auf Glycerinagar abzustreichen, worauf man das Kondenswasser über die schräge Fläche spült. Man wird dabei beobachten, daß der Agar häufig steril bleibt oder nur im Kondenswasser Wachstum aufweist, während die Bouillon schon nach 6 bis 8 Stunden im Brütschrank eine diffuse Trübung aufweist, welche bei der mikroskopischen Untersuchung aus lebhaft beweglichen Stäbchen besteht. In günstigen Fällen kann es so gelingen, aus jedem Fleck Bazillen zu züchten. Nicht zu vermeiden ist öfters eine Verunreinigung mit Staphylokokken, welche bei allen bakteriologischen Blutuntersuchungen, wo das Impfinstrument die Haut passiert, häufig getroffen werden. Trifft man bei einer Serie von Roseolenabimpfungen nur Staphylokokken, so hat man Grund zu der Annahme, daß die betreffenden „Roseolen“ keine solchen typhöser Natur waren. Die gefundenen Bazillen werden durch die üblichen Methoden (Mangel der Gasbildung in Traubenzuckerbouillon und Traubenzuckeragar, Mangel der Indolbildung in Peptonwasser, farbloses Wachstum auf der Kartoffel, Verhalten in Lakmusmolke, auf Neutralrotagar, Agglutinierung durch stark verdünntes Typhusserum) identifiziert. Da indessen Kolibazillen bei diesem Verfahren sich leicht vermeiden lassen und, wie es scheint, auch von den bisherigen Untersuchern nicht getroffen wurden, ist bei dem Wachstum stark beweglicher Stäbchen die Diagnose so gut wie gesichert. Der aus den Krypten der Haut stammende, öfters getroffene

Staphylococcus albus stört bei der Anstellung der Agglutinationsprobe mit der primären Bouillonkultur nicht.

So aussichtsvoll die Untersuchungen des Roseolenblutes sind, so ist doch zu berücksichtigen, daß Roseolen nicht bei jedem Typhus und auch nicht immer so früh auftreten, daß ihre bakteriologische Untersuchung von diagnostischem Werte sein kann, es wird mithin die Untersuchung mittels Überimpfung von Blut aus einer punktierten Vene immer von größerer Bedeutung bleiben.

Neben der Methode der Aussaat von Blut auf größere Mengen von flüssigen Nährböden empfiehlt sich die Methode von Schottmüller (s. S. 29) der Übertragung von Blut auf Agar, bei welcher es möglich ist, einen ungefähren Überblick über die Zahl der entwicklungsfähigen Keime zu gewinnen.

Die Resultate dieser Methode sind insofern von Bedeutung, als man aus hohen Zahlen entwicklungsfähiger Keime Schlüsse für die Prognose und zwar in ungünstigem Sinne ziehen kann.

So wertvoll indes alle diese bakteriologischen Untersuchungen sind, so bleibt für die praktisch-diagnostische Verwertung die Schwierigkeit bestehen, daß im ersten Beginne der Krankheit die Untersuchungen oft negativ ausfallen, da die Bazillen entweder überhaupt nicht, oder nicht in entwicklungsfähigem Zustande im Blute kreisen.

Die Gruber-Widalsche Reaktion gehört nicht eigentlich in den Rahmen dieses Buches. Die Literatur über diese Reaktion ist derartig umfangreich geworden, daß zu ihrem Studium auf die Lehrbücher der Bakteriologie und speziellen Pathologie verwiesen werden muß.

Nur so viel sei hier in Kürze über den diagnostischen Wert dieser Reaktion auf Grund fremder und eigener Beobachtungen hervorgehoben, daß, wenn ein positiver Ausfall des Phänomens der Immobilisierung und Agglutinierung der Typhusbazillen bei einer Verdünnung von 1 : 50 angenommen wird, der positive Ausfall der Reaktion wohl mit Sicherheit als beweisend für das Bestehen eines Typhus angesehen werden muß, daß aber andererseits ein negativer Ausfall der Probe nicht das Fehlen einer typhösen Infektion beweist, daß vielmehr sehr häufig bis in die zweite Krankheitswoche, ja selbst bis zum Ablauf des Fiebers negative Resultate mit der Widalschen Probe erhalten werden, so daß hierdurch der diagnostische Wert derselben sehr erheblich eingeschränkt wird. Außerdem kann nach E. Kraus durch Komplikation mit Pneumonie die agglutinierende Wirkung des Typhusserum aufgehoben werden, und auch hierdurch erleidet die Widalsche Reaktion eine starke Einschränkung ihrer praktischen Bedeutung, da Komplikationen mit Pneumonie ja gerade besonders häufig differentialdiagnostische Schwierigkeiten bereiten.

Rote Blutkörperchen. — Die Zusammensetzung des Blutes erleidet im Verlaufe des Abdominaltyphus, besonders bei den protrahierten Formen desselben unzweifelhaft eine Verschlechterung. Die Kranken werden anämisch je nach der Schwere der Erkrankung, erholen

sich aber in der Regel mehr oder weniger schnell und vollständig wieder, so daß ein dauernder anämischer Zustand nicht zurückbleibt. Dementsprechend ergeben auch die Zählungsresultate der roten Blutkörperchen nur eine mäßige Abnahme, welche zumeist schon im Beginne der Erkrankung zu beobachten ist und bis zur Rekonvaleszenz weiter fortschreitet, worauf dann wieder ein allmählicher Anstieg der Zahl der roten Blutkörperchen erfolgt. Die älteren Untersuchungen von Becquerel und Rodier, Lecanu, Simon, Popp und Otto*) ergaben im wesentlichen eine Verminderung der roten Blutkörperchen, welche um so stärker war, je mehr die Krankheit fortschritt. Zählungen von Sörensen, Zäslein, Halla, Arnheim, Tumas, Buchmann und Wilcocks finden sich in dem Werke von Reinert ausführlich erwähnt. Man muß indes m. E. an die Schwierigkeiten denken, welche der Verwertung von Zählungsresultaten bei einer Krankheit entgegenstehen, die in ihrem Verlaufe so wechselnde Temperaturen zeigt wie der Abdominaltyphus, während gleichzeitig durch Wochen hindurch eine an Kalorien ungenügende Nahrung gereicht wird. Ich selbst habe bei Bestimmung des spez. Gewichts des Blutes Typhöser verschiedene Resultate vor und nach der Abkühlung des Körpers durch kalte Bäder erhalten, wobei die Reizungen des vasomotorischen Nervensystems mit ihrem Einflusse auf den Flüssigkeitsgehalt des Blutes in ganz besonders prägnanter Weise hervortraten, derartig, daß unmittelbar nach der Einwirkung der kalten Bäder das spez. Gewicht erheblich stieg, der Wassergehalt des Blutes sich also verminderte.

Am wichtigsten scheinen mir die Zählungsresultate zu sein, welche in der Rekonvaleszenzperiode von Laache, Tumas und Halla angestellt sind, und Verminderung der roten Blutkörperchen um 17—18% (Laache), und 50% (Halla) ergaben. Auch Sadler fand in den späteren Stadien beträchtliche Herabsetzung der Zahlen für die roten Blutkörperchen, und neuere Untersuchungen von Türk bestätigen diese Angaben.

Die morphologischen Verhältnisse der Erythrocyten fand ich in unkomplizierten Fällen stets völlig normal. Niemals fanden sich körnig degenerierte Zellen oder Poikilocyten, dagegen konnte Jogicheß bei manchen unserer Kranken Reizwirkungen an den Erythrocyten in Form frühzeitiger Stechapfelbildung konstatieren.

Ich möchte aus meinen Untersuchungen schließen, daß beim unkomplizierten Typhus direkte Blutgifte, d. h. Stoffe, welche die roten Zellen angreifen, nicht gebildet werden, sondern daß die An-

*) Zit. bei Leichtenstern, Unters. über den Hb-Gehalt des Blutes. Leipzig 1878. S. 68.

ämie vorzugsweise durch den gesteigerten Stoffzerfall infolge des langdauernden hohen Fiebers und durch die gleichzeitige protrahierte Unterernährung bedingt wird.

Hämoglobin. — In bezug auf den Hämoglobingehalt beobachteten die meisten der erwähnten Autoren ein im Verhältnis zur Verminderung der Zahl der roten Blutkörperchen noch stärkeres Absinken in der Rekonvaleszenz, im fieberhaften Stadium dagegen, ebenso wie Quincke, geringe Veränderungen. Die Untersuchungen Leichtensterns ergaben während der ersten bis dritten Woche, solange überhaupt das Fieber dauerte, keine Veränderungen des Hb-Gehalts; dagegen sinkt nach Leichtenstern mit dem Aufhören des Fiebers der Hb-Gehalt beträchtlich; es stehen also diese Untersuchungen mit den Zählresultaten der roten Blutkörperchen in guter Übereinstimmung.

Leukocyten. — Das Verhalten der Leukocyten beim Abdominaltyphus ist insofern von besonderem Interesse, als hier, im Gegensatze zu den meisten fieberhaften Krankheiten in der Regel der Fälle eine Vermehrung der weißen Blutkörperchen nicht zu konstatieren ist, obwohl man gerade bei dieser Erkrankung, welche mit einer so starken Reizung der drüsigen Elemente einhergeht, nach der Theorie Virchows eine ganz besonders stark ausgeprägte Leukocytose erwarten sollte.

Wenn sich in der früheren Literatur die Angabe findet, daß der Typhus Leukocytose hervorbringe, so haben doch die zum Teil sehr umfangreichen Zählungen von Halla, Tumas, v. Limbeck und Rieder in übereinstimmender Weise das Fehlen einer Leukocytose bei dieser Erkrankung als Regel, in einigen Fällen sogar erheblich subnormale Zahlen der weißen Blutkörperchen ergeben, Resultate, die ich durch eigene Beobachtungen bestätigen kann. Auf der anderen Seite muß ich mit v. Jacksch konstatieren, daß entzündliche Komplikationen des Typhus, besonders pneumonische Infitrate, zumeist zum Auftreten von Leukocytose führen, während Halla und v. Limbeck selbst unter diesen Umständen keine Leukocytose beobachten konnten.

In neueren Untersuchungen sind nicht sowohl die absoluten Zahlen der Leukocyten bei Typhus, sondern daneben die Mischungsverhältnisse der einzelnen Leukocytenarten ermittelt worden, und zwar haben Türk und Naegeli dabei als wichtigstes Ergebnis eine auffällige Verschiebung im Verhältnis der Neutrophilen zu den Lymphocyten gefunden, welches sich nach Naegeli, der in ca. 50 Fällen diese Frage in sorgfältiger Weise geprüft hat, folgendermaßen darstellt.

Im ersten Stadium, während des Fieberanstieges, besteht wahrscheinlich eine neutrophile Leukocytose mäßigen Grades, welche nach

wenigen Tagen einer Verminderung der Neutrophilen und der Lymphocyten Platz macht. Im zweiten Stadium (Continua) erfolgt eine weitere Verminderung der Neutrophilen und Lymphocyten; letztere erfahren häufig am Ende dieses Stadiums eine Vermehrung. Diese Zunahme der Lymphocyten steigert sich während des dritten Stadiums (Remissionen), während die Zahl der Neutrophilen noch tiefer sinkt. Im vierten Stadium (Lysis) noch tieferer Abfall der Zahl der Neutrophilen und Zunahme der Lymphocyten, so daß es oft zu einer Kreuzung der Kurven dieser beiden Zellarten kommt. Die Eosinophilen verschwinden meist schon im ersten Stadium, fehlen im zweiten, fangen am Ende des dritten Stadiums wieder an aufzutreten und steigen im vierten langsam an. In der Rekonvaleszenz findet sich (etwa zwei Monate lang) noch eine Lymphocytose, erhebliche Eosinophilie, normale oder leicht vermehrte Werte für die Neutrophilen.

Infolge von Komplikationen, Eiterungen, Pneumonie und Pleuritis nehmen die Neutrophilen meist zu, aber nicht erheblich. Fehlende Leukocytose, trotz Komplikationen, ist ein prognostisch schlechtes Zeichen, ebenso wie das Absinken aller Arten; Nichtverschwinden oder frühes Wiederauftreten der Eosinophilen ist prognostisch günstig. Rezidive bieten dieselben Verhältnisse im einzelnen wie die erste Erkrankung.

Kühn und Suckstorff haben an einem größeren Material die verschiedenen diagnostischen Hilfsmittel für den Abdominaltyphus geprüft und stellen folgende Statistik der positiven Befunde auf:

Widal	95%
Hypoleukocytose	90%
Milztumor	86,6%
Diazoreaktion	75—85%
Roseola	69%

und in bezug auf die Brauchbarkeit der einzelnen für die Frühdiagnose:

Hypoleukocytose
Widal
Roseola, Diazoreaktion, Milztumor.

Die letzten drei sollen ziemlich gleichwertig sein.

Kast und Gütig konnten von 103 Typhösen bei der ersten Untersuchung in 97 Fällen, d. h. bei 92,4% Leukocytenwerte unter 7000 feststellen, wobei einige Fälle besonders wichtig sind, die sich erst am 4. bis 10. Tage der Erkrankung befanden. Diese Autoren fanden, daß gleich von Anfang an eine Hypoleukocytose, und nicht, wie Naegeli annimmt, eine initiale Hyperleukocytose besteht, sie betonen eben-

falls das Prävalieren der Lymphocyten im späteren Verlaufe der Erkrankung und fanden, daß selbst nichttyphöse Komplikationen die Zahlen der Leukocyten nur mäßig erhöhen.

Etwas anders lauten die Ergebnisse von Petroff, welcher bei 50 schweren Typhösen in der ersten Woche geringe Leukocytose, in der zweiten Woche bei 10 Fällen Vermehrung, bei 8 Fällen normale Zahlen, bei 12 Fällen Verminderung der Leukocyten und auf der Höhe der Erkrankung viermal Vermehrung und achtmal Verminderung der Leukocyten konstatierte, während fünfmal normale Zahlen vorlagen. Auch dieser Autor berichtet, daß anfänglich die Neutrophilen, später die Lymphocyten prävalieren.

Auf Grund meiner eigenen Beobachtungen kann ich zunächst die Tatsache, daß der Typhus mit geringen Leukocytenzahlen verläuft, bestätigen und zwar scheint mir schon in der ersten Woche das Prävalieren der einkernigen Formen die Regel zu sein.

Unzweifelhaft liegt in diesen Befunden ein wichtiges differentialdiagnostisches Moment gegenüber manchen anderen Infektionskrankheiten, indes darf man diese Befunde weder im positiven noch im negativen Sinne zu hoch einschätzen, da z. B. die einfache Influenza, wie ich vor kurzem nachwies, ebenfalls oft mit geringen Leukocytenzahlen bei hohem Fieber, Milzschwellung usw. einsetzt und da gerade diese Krankheit sehr häufig differentialdiagnostische Schwierigkeiten gegenüber dem Typhus bietet. Es kommen ferner nicht selten im Beginne des Typhus Zahlen über 6000 Leukocyten vor, ohne daß ausgesprochene Komplikationen vorhanden wären und im späteren Verlaufe haben wir bei den Typhösen des hiesigen Krankenhauses keineswegs das gesetzmäßige Prävalieren der Lymphocyten gefunden, wie es Naegeli als Norm aufgestellt hat. Ich habe bereits auf dem Naturforscherkongreß 1904 darauf hingewiesen, daß Verschiedenheiten in der Ernährungsweise der Typhösen in der einfachsten Weise die Verschiedenheiten im Leukocytenbefunde der einzelnen Autoren erklären können.

Über die Ursachen der niedrigen Leukocytenzahlen beim Typhus herrscht noch keine Klarheit. Während Bohland in Tierexperimenten konstatierte, daß sowohl Typhuskulturen mit Toxinen dieser Bakterien, wie auch Serum Typhöser bei Einführung in die Blutbahn leukocytenvermindernd wirken und der Ansicht war, daß dieser Vorgang durch negative Chemotaxis bedingt werde, glaubt Naegeli, daß die Typhustoxine auf die Zellbildung des Knochenmarkes direkt einwirken, da er im Marke der Röhrenknochen Typhöser die neutrophilen Formen gegenüber den homogenen vermindert fand. Diese Hypothese scheint mir indes gewagt, denn es ist schwer zu denken, daß eine so intensive

Toxinwirkung schon in den ersten Stadien der Krankheit, wenn sonstige Zeichen derselben, z. B. die Widalsche Reaktion, noch gar nicht vorhanden sind, sich gerade im Knochenmarke und hier wieder gerade an den neutrophilen Zellen äußern sollte.

Studer, ein Schüler Naegelis, welcher ebenfalls nach Injektionen von Typhuskulturen Leukocytenverminderung fand, nimmt neuerdings an, daß die Toxine des Typhusbazillus auf die blutbildenden Organe im Sinne einer Funktionsstörung wirken, die Annahme einer negativen Chemotaxis erklärt er für unhaltbar.

Meiner Ansicht nach ist das Verhalten der Neutrophilen beim Typhus besonders merkwürdig in Rücksicht auf die von E. Fränkel gefundene Tatsache, daß die Typhusbazillen auffällig häufig im Marke der Wirbelknochen vorgefunden werden, und daß sie hier sogar zu Blutungen und nekrotischen Herden führen, so daß man a priori denken sollte, daß bei derartigen lokalen Reizungszuständen gerade eine vermehrte Ausschwemmung von Markleukocyten stattfinden müsse.

Daß eine erhebliche Vermehrung der Neutrophilen nicht zum Bilde des Typhus gehört, ist unzweifelhaft, und es kann daher eine ausgesprochene neutrophile Leukocytose bei zweifelhaften Fällen die Diagnose in negativem Sinne sehr folgenschwer beeinflussen, wie z. B. folgender interessante Fall meiner Beobachtung zeigt:

Ein 16 Jahre alter Schlosser wurde am 10. April 1899 auf meiner Abteilung mit entzündlicher Phimose aufgenommen, nach deren Spaltung sich am Frenulum mehrere gangränöse Geschwüre der Glans penis zeigten.

Das anfangs vorhandene Fieber ging nach der Spaltung zur Norm zurück und die Geschwüre verheilten sehr schnell. Trotzdem machte sich vom 21. April ab ein staffelförmiges Ansteigen der Temperatur bemerkbar, dazu traten Diarrhöen und Auftreibung des Leibes mit allgemeiner leichter Druckempfindlichkeit und eine von Tag zu Tag an Größe zunehmende Schwellung der Milz, die deutlich vor dem Rippenrande palpabel wurde.

Da alle Symptome für Typhus sprachen (abgesehen vom Fehlen der Roseola), wurden die Widalsche Probe und Diazoreaktion wiederholt ausgeführt, jedoch mit negativem Erfolge.

Am 7. Mai zeigte der Patient leichte ikterische Färbung, die Temperatur war unregelmäßig geworden, die Milz erreichte eine Breite von 17 cm, und eine Blutuntersuchung ergab eine Leukocytose von 30000 Leukocyten in Kubikmillimetern, davon 80 % polynukleäre Neutrophile, 10 % Lymphocyten, 10 % Übergangsformen und spärliche Eosinophile.

Dieser Befund entschied meine Diagnose definitiv gegen Typhus für eine septische Erkrankung, und da ich vermutete, daß in der Milz der Erkrankungsherd säße, entschloß ich mich zu einer Punktion dieses Organs und beförderte hiermit einen dicken, übelriechenden Eiter zutage, der sich als keimfrei erwies.

Es hatte sich demnach in diesem Falle von dem inzwischen völlig vernarbten gangränösen Schanker ein Milzabszeß entwickelt, der im Anfang ein ungemein typhusähnliches Symptombild erzeugt hatte und die Blutuntersuchung mit dem starken Leukocytenbefunde gab in diesem Falle eine sichere Stütze für die Diagnose auf septische Erkrankung gegen Typhus.

Der Kranke wurde alsbald von Herrn Professor Bessel-Hagen*) operiert und ist späterhin in vollem Wohlbefinden zur Entlassung gekommen.

Eine ähnliche Beobachtung ist vor kurzem von Federmann mitgeteilt worden.

Das Blutserum fand ich in verschiedenen Fällen wasserreicher als normal, mit einer Trockensubstanz von ca. 9 Prozent und spez. Gewicht von 10,26.

Waldvogel berichtet über starke **Erniedrigung des Gefrierpunktes** im Typhusblut, die sich besonders in der Rekonvaleszenz ausgesprochen zeigte, wo er Werte bis — 1,68° vorfand. Waldvogel bezieht diese auffälligen Befunde auf die Zirkulation toxischer Substanzen, die hier in ähnlicher Weise die molekulare Konzentration erhöhen, wie die Stoffe bei Urämie, und bringt diese Substanzen in Zusammenhang mit der Antitoxinbildung im Blute.

Literatur.

Almquist. Ref. in Baumgartens Jahresber. 1887. S. 145.

Auerbach u. Unger. Dt. med. Wochenschr. Nr. 49. 1900.

Bianchi-Mariotti. Wirkung der löslichen Produkte der Mikroorganismen auf die Isotonie des Blutes. Wien. med. Presse. 1894. Nr. 36.

Bohland. Über die chemotaktische Wirkung der Toxine des Bact. typhi und des Bact. coli commune auf die Leukocyten. Centralbl. f. inn. Med. 1899. S. 409.

Carbone. Un caso di colo-tifo. Gaz. med. di Torino. 1891. Nr. 23.

Chantemesse. De la scpticémie typhoide. La sem. méd. 1890. Nr. 12.

Chantemesse et Vidal. Le bacille typhique. Gaz. hebd. de méd. et de chir. 1887. S. 146.

Curschmann. Zur Untersuchung der Roseolen auf Typhusbazillen. Münch. med. Wochenschr. 1899. Nr. 48.

Dunin. Über die Ursachen eitriger Entzündungen u. Venenthrombosen im Verlaufe des Abd.-Typhus. Dt. Arch. f. klin. Med. 1886. Bd. 39.

Fasching. Zur Kenntnis des Bac. typh. abdom. Wien. klin. Wochenschr. 1892. Nr. 18.

Fränkel, E. Mitteilungen a. d. Grenzgebiete der Medizin und Chirurgie. Bd. 11. 1903. H. 1.

Fränkel u. Simmonds. 1. Über Typh. abdom. Dt. med. Wochenschr. 1886. Nr. 1. — 2. Die ätiolog. Bedeutung des Typhusbacillus. Hamburg 1886.

Gaffky. Zur Ätiologie des Abdominaltyphus. Mitteil. aus dem Kaiserl. Ges.-Amt. 1884. Bd. II.

Giglio. Über den Übergang der mikrosk. Organismen des Typhus von der Mutter zum Fötus. Centralbl. f. Gynäkol. 1890. Nr. 46.

Grawitz, E. (1) Über die Bedeutung des Typhusbazillennachweises für die klinische Diagnose des Abdominaltyphus. Charité-Annalen. 1892. Bd. 17. S. 228. — (2) Klin. Bemerk. über die letzte Influenzaepidemie. Med. Klinik. 1905. Nr. 21.

Halla. Zeitschr. f. Heilk. Bd. IV. S. 198.

*) Vgl. dessen Publikation im Arch. f. klin. Chir. Bd. 62. 1900. H. 1.

v. Jacksch. Über Diagnose u. Therapie der Erkrankungen des Blutes. Prag. med. Wochenschr. 1890. Nr. 31—33.

Janowski. Zur diagnostischen Verwertung der Untersuchung des Blutes bezüglich des Vorkommens von Typhusbazillen. Centralbl. für Bakt. u. Paras. Bd. V. 1889. Nr. 20.

Kast u. Gütig. Hyperleukocytose beim Abdominaltyphus. Dt. Arch. f. klin. Med. Bd. 80. 1904. S. 105.

Kelsch. Pleurésie déterminée par le bacille de la fièvre typhoide. La sem. méd. 1892. Nr. 10.

Kölner. Beitrag zur Kenntnis der Blutveränderungen bei Typh. abdom. Dt. Arch. f. klin. Med. Bd. 60. S. 221.

Kraus, E. Zeitschr. f. Heilk. Bd. 21. H. 5.

Kühn u. Suckstorff. Beitrag zur Statistik, Path. u. Therap. des Abdominaltyphus. Dt. Arch. f. klin. Med. Bd. 71.

Laache. Die Anämie. Christiania 1883.

Livierato. Unters. über die Schwankungen des Glykogengehaltes im Blute gesunder u. kranker Individuen. Dt. Arch. f. klin. Md. Bd. 53. 1894. S. 303.

v. Limbeck. Klinisches u. Experimentelles über die entzündl. Leukocytose. Zeitschr. f. Heilk. Bd. X. 1890. S. 392.

Lucatello. Sulla presenza del bacillo tifoso nel sangue splenico e suo possibile valore. Zit. in Baumgartens Jahresber. 1886. S. 176.

Meisels. Über das Vorkommen von Typhusbazillen im Blute und dessen diagnost. Bedeutung. Wien. med. Wochenschr. 1886. Nr. 21—23.

Menzer. Verwertung des Typhusbazillennachweises für die klin. Diagnose des Abd.-Typhus. Dissert. Berlin 1892.

Merkel u. Goldschmidt. Centralbl. f. klin. Med. 1887. Nr. 22.

Naegeli. Die Leukocyten beim Typhus abdominalis. Deutsches Arch. f. klin. Med. Bd. LXVII.

Neißer. Zeitschr. f. klin. Med. Bd. 23. S. 93.

Neufeld. Über die Züchtung des Typhusbacillus aus Roseolaflecken nebst Bemerkungen über die Technik bakteriol. Untersuchungen. Zeitschr. f. Hyg. Bd. XXX. S. 498.

Neuhaus. Nachweis der Typhusbazillen am Lebenden. Berl. klin. Wochenschr. 1886. Nr. 6 u. Nr. 24.

Petroff. Annal. d. Petersb. Militärakademie. 1904. Nr. 2 und Russky Wratsch. 1904. Nr. 23.

Redtenbacher. Über den diagnost. Wert der Milzpunktion bei Typhus abdom. Zeitschr. f. klin. Med. 1891. Bd. 19.

Reinert. Zählung der Blutkörperchen. Tübingen 1891.

Rieder. Leukocytose. 1892.

Rütimeyer. Über den Befund von Typhusbazillen aus dem Blute bei Lebenden. Centralbl. f. klin. Med. 1887. Nr. 9.

Sadler. Fortschritte der Medizin. Bd. IX. 1891.

Scholz u. Krause. Über den klin. Wert der gegenwärtig gebräuchl. bakteriol. Untersuchungsmethoden bei Typhus abdominalis. Zeitschr. f. klin. Med. Bd. XII. S. 405.

Seemann. Wien. klin. Wochenschr. 1902. Nr. 22.

Seitz. Bakteriol. Studien zur Typhusätiologie. München 1886.

Sittmann. Dt. Arch. f. klin. Med. Bd. 53. S. 323.

Studer. Dissert. Zürich 1903.

Thayer. Bullet. of John Hopkins Hosp. Baltimore. Vol. IV. p. 30.
Thiemich. Bakteriol. Blutunters. beim Abdominaltyphus. Dt. med. Wochenschr. 1895. Nr. 34.
Tumas. Dt. Arch. f. klin. Med. Bd. 41. 1887. S. 323.
Türk. Klin. Untersuchungen über das Verhalten des Blutes bei akuten Infektionskrankheiten. Wien u. Leipzig 1898.
Waldvogel. Das Verhalten d. Blutgefrierpunktes beim Typhus abdominalis. Dt. med. Wochenschr. 1900. S. 735.
Widenmann. Über d. Dauer der Gruber-Widalschen Reaktion nach überstandenem Unterleibstyphus. Charité-Annalen. XXV. S. 74.
Wiltschour. Ätiologie u. klin. Bakteriologie des Typh. abdom. Centralbl. f. Bakt. 1890. S. 279. (Ref.)

2. Cholera.

Allgemeines. Die Veränderungen der Blutmischung im ganzen, wie sie unter dem Einflusse der Choleradiarrhöen eintreten, sind bei Besprechung der Darmsekretion S. 591—594 ausführlich erörtert.

Über die Wirkung frisch entzogenen Cholerablutes bei Übertragung auf gesunde Menschen und auf Tiere äußert sich C. Schmidt nach seinen Erfahrungen, daß gelegentliche Übertragungen von Cholerablut auf frische Wunden an den Händen von Experimentatoren und von Leichenblut bei Anatomen keinen schädlichen Einfluß ausgeübt haben. Auch Injektionen von Cholerablut in das Gefäßsystem von Tieren (Katzen) brachten keinerlei krankhafte Erscheinungen hervor. Ähnliche Untersuchungen hat neuerdings Wlajew angestellt und gefunden, daß im Cholerablut weder Bazillen nachweisbar sind, noch eine Giftwirkung desselben auf Meerschweinchen, Tauben und Kaninchen besteht.

Canon untersuchte im Jahre 1892 das Armvenenblut einiger Choleraleichen, ebenfalls mit negativem Erfolge.

Rote Blutkörperchen. Die Zahl derselben nimmt nach Hayem im Stadium algidum um 1—$1^1/_2$ Mill. pro Kubikmillimeter zu, ebenso beobachteten Okladnych und Biernacki Vermehrung derselben und zwar letzterer in maximo auf 7,625000 bei einer 30jährigen Frau im Stadium algidum, 24 Stunden nach dem Ausbruch der Erkrankung.

Auf das Zustandekommen des Wasserverlustes im Cholerablute ist auf S. 594 näher eingegangen, es ist hierbei indessen nach neueren Untersuchungen von Biernacki zu erwähnen, daß in manchen Fällen das Stadium algidum ohne eine erhebliche Eindickung des Blutes verläuft, so daß dieser Autor der Wasserverarmung des Blutes und der Gewebe bei der Cholera keine so hohe Bedeutung beimißt, wie dies im allgemeinen sonst geschieht.

Die Leukocyten sind bei Cholera, wie schon Virchow beobachtete, vermehrt, und neuerdings haben Okladnych und Biernacki konstant ziemlich starke Leukocytose beobachtet, welche insofern ein besonderes Interesse beansprucht, als nach Biernackis Mitteilungen diejenigen Fälle von Cholera, welche mit hohen Leukocytenzahlen verliefen (40000 bis 60000 und darüber), bald letal endigten, so daß

nach diesem Autor stärkere Grade von Leukocytose im Stadium algidum der Cholera prognostisch ungünstige Zeichen sind.

Die chemischen Veränderungen des Blutes sind ebenfalls bereits oben (S. 593) ausführlich besprochen worden. Es ist hier indes ein wichtiger Befund zu erwähnen, welcher die **Alkaleszenz** des Blutes betrifft. Von Cantani wurde nach Untersuchungen seines Assistenten Manfredi berichtet, daß das Blut in den letzten Stadien der Cholera bedeutend an Alkaleszenz abnehme, ja sogar intra vitam saure Reaktion zeigen könne. Auch Quincke bestätigt die Herabsetzung der Alkaleszenz, und Biernacki hält die starke Verminderung des Natriumgehaltes im Blute für die Hauptursache dieser Alkaleszenzverminderung. In Übereinstimmung hiermit stehen die Angaben von Hayem und Winter, welche den CO_2-Gehalt des Blutes zumeist tief gesunken fanden.

Literatur.

Biernacki. Blutbefunde bei der asiatischen Cholera. Dt. med. Wochenschr. 1895. Nr. 48.

Canon. Bakteriol. d. Blutes. 1905. S. 98.

Cantani. Centralbl. f. d. med. Wissensch. 1884. S. 785.

Hayem. Zit. bei Lukjanow, Pathologie d. Gefäßsystems. Leipzig 1894. S. 220.

Okladnych. (Russisch.) Zit. bei Biernacki.

Schmidt, C. A. Zur Charakteristik der epid. Cholera. Leipzig u. Mitau 1850.

Virchow s. Rieder, Leukocytose.

Wlajew. Bakteriol. Unters. d. Blutes Cholerakranker u. die schädlichen Wirkungen desselben auf Tiere. (Russisch.) Ref. in Petersb. med. Wochenschr. 1895. (7.)

Winter. Zit. bei Lukjanow. Allg. Pathol. d. Gefäßsystems. 1894. S. 220.

3. Masern, Pocken, Scharlach.

Bakteriologische Blutuntersuchungen bei den Krankheiten dieser Gruppe haben bisher bekanntlich keine eindeutigen Resultate für die Ätiologie derselben ergeben. Unzweifelhaft ist gerade in den letzten Jahren das Blut dieser Kranken mit größter Sorgfalt auf Bakterien und andere Parasiten untersucht worden, besonders in Rücksicht auf das Dunkel, welches trotz aller sonstigen Errungenschaften der Bakteriologie über der Ätiologie gerade dieser Gruppe von Infektionskrankheiten noch heute wie in den früheren Zeiten schwebt. Abgesehen von der Übertragbarkeit des Pockengiftes durch Blut und Lymphe der Kranken sei daran erinnert, daß auch bei Masern Inokulationsversuche schon von Home, ferner von Speranza mit Erfolg ausgeführt und später von Catona bei 1121 Individuen in Ungarn wiederholt worden sind.*) Letzterer ritzte ein Masernknötchen mit der Impfnadel und impfte mit der dabei erhaltenen, mit Blut vermischten Flüssigkeit, zuweilen auch mit den Tränen eines Kranken. Nur 7% der Impfungen zeigten keinen Erfolg; in den übrigen Fällen bildete sich zunächst an der Impfstelle ein roter Hof; um den siebenten Tag stellte sich Fieber ein mit den gewöhnlichen Prodromen der Masern. Zwei bis drei Tage darauf brach die Eruption aus, welche gleich den gewöhnlichen Masern, jedoch viel schwächer verlief. Durch L. Hektoen sind kürzlich wiederum Blutübertragungen bei Masern ausgeführt worden, wonach die Eruption des Exanthems bei den infizierten Menschen am 11. resp. 13. Tage auftrat. Auch bei Scharlach sind nach Wunderlich Inokulationsversuche mit Erfolg ausgeführt.

Trotzdem nun diese schon seit langer Zeit bekannten Tatsachen ebenso wie die Erfahrungen bei der Pockenimpfung für die Anwesenheit eines direkt vom Kranken mit dem Blut und anderen Säften übertragbaren Infektionsstoffes sprechen, ist es bis heute noch nicht gelungen, in irgend einer Körperflüssigkeit oder einem Exkret Mikroorganismen zu finden, welche als ätiologisches Moment bei denselben anzusehen wären.

*) Zit. nach Wunderlich, Handbuch der Pathologie und Therapie. Bd. IV. 1856. S. 215.

Naturgemäß wird gerade bei Untersuchungen des Blutes solcher Kranken hin und wieder auch ein positiver Erfolg erzielt werden, da ja alle diese Krankheiten sich ungemein häufig mit entzündlichen Organveränderungen komplizieren. Wenn man demnach bei Scharlach einen Befund von Streptokokken im Blute erhebt, so wird es immerhin zunächst geboten sein, an eine Infektion von der begleitenden Angina aus zu denken und in diesem Sinne wurden bis vor kurzem die positiven Streptokokkenbefunde von Raskin, Canon u. m. a. am Blute lebender Scharlachkranker gedeutet.

Demgegenüber nehmen Baginsky und Sommerfeld, welche bei allen an Scharlach gestorbenen Kindern Streptokokken in den Organen, auch im Blute fanden, einen ätiologischen Zusammenhang dieser Erkrankung mit Streptokokkeninfektion an, indes hat Slawyk bei 72 Scharlachkindern während des Lebens nur viermal Streptokokken und dreimal Staphylokokken im Blute nachweisen können, auch im Leichenblut bei mehr als der Hälfte seiner Fälle keine Bakterien gefunden, so daß die Annahme von Baginsky und Sommerfeld unhaltbar erscheint.

Auch bei Masern und Pocken sind verschiedene Bakterien und andere Mikroorganismen im Blute gefunden worden, doch haben sich die Versuche, hieraus ein ätiologisches Verhältnis derselben zu einer dieser akuten exanthematischen Infektionskrankheiten zu konstruieren, bisher als unhaltbar erwiesen, und es kann daher hier von der Erwähnung solcher Publikationen abgesehen werden.

Rote Blutkörperchen. Auch über die morphologischen Veränderungen des Blutes ist bei diesen Krankheiten verhältnismäßig wenig bekannt. Speziell sind die Angaben über die Veränderungen der roten Blutkörperchen ziemlich spärlich, und nur vereinzelte Beobachtungen von Arnheim, Pick, Reinert, Kotschetkoff, Türk und von Erben sind hier anzuführen. Nach Arnheim kommen bei Masern fast gar keine Veränderungen der roten Blutkörperchen vor; bei Scharlach im Beginne der Erkrankung eine leichte Verringerung, und bei Pocken im Stadium der Rekonvaleszenz ebenfalls eine leichte Herabsetzung derselben. Leichtenstern fand in einem mittelschweren Falle von Scharlach mit hohen Temperaturen weder im Verlaufe der Krankheit noch in der Rekonvaleszenz bei einem kräftigen 17jährigen Individuum Verminderung des Hb-Gehaltes des Blutes. Dagegen gibt Kotschetkoff an, daß bei Kindern die roten Blutkörperchen allmählich bis etwa auf drei Millionen absinken und die Regeneration nicht vor sechs Wochen vollendet ist. Baxter und Wilcocks fanden bei Scharlach und Masern keine Änderung der Blutzusammensetzung, und ebensowenig konnte Pick bei einem Pockenkranken Veränderungen der roten Blutkörperchen konstatieren. Bei eigenen Untersuchungen habe ich im Blute von Scharlachkranken, zumal bei schweren Formen, stets körnig degenerierte Erythrocyten gefunden.

Diese kurzen Mitteilungen, welche im wesentlichen darin übereinstimmen, daß bei Masern keine nennenswerten Veränderungen der roten Blutkörperchen, bei Scharlach dagegen stärkere Herabsetzungen derselben mit Zeichen toxischer Einwirkung eintreten, stehen in Übereinstimmung mit der praktischen Erfahrung, daß Masern, wenn keine Komplikationen hinzutreten, in der Regel an und für sich keine besonderen anämischen Zustände hinterlassen, daß aber bei Scharlach stärkere Herabsetzungen der Blutmischung sowohl durch das Scharlachtoxin selbst, wie auch durch die komplizierenden septischen Erkrankungen bedingt werden.

Leukocyten. Am meisten Sorgfalt hat man auf das Studium der Leukocyten bei diesen Krankheiten verwandt und ist dabei zu folgenden Resultaten gekommen.

1. Für Masern geben übereinstimmend alle Autoren, wie v. Limbeck und Pick, Rieder, Felsenthal das Fehlen einer Leukocytose bei unkomplizierten Fällen an, und Rieder glaubt sogar, daß die von ihm in einigen Fällen beobachteten subnormalen Leukocytenzahlen zur differentiellen Diagnose zwischen Masern und Scharlach sich verwenden lassen. In demselben Sinne hat sich später Türk ausgesprochen.

Erben fand ebenfalls auf der Höhe des Exanthems die Leukocyten vermindert, die Lymphocyten besonders spärlich und die Eosinophilen geschwunden. Ähnliches konstatierte Reckzeh, und zwar bei Erwachsenen Leukocytenzahlen unter 5000, sowie niedrige Werte für die Eosinophilen.

2. Bei Scharlach fand Rieder in zahlreichen Fällen stets eine, wenn auch manchmal nur mäßig starke Leukocytose. Auch Felsenthal konstatierte dieselbe gegenüber den Masern und machte auf das relativ häufige Vorkommen von eosinophilen Zellen aufmerksam. v. Limbeck und Pick dagegen, wie Halla, konnten bei unkomplizierten Fällen keine Leukocytose nachweisen. Kotschetkoff endlich berichtet, daß eine mittelstarke Leukocytose am zweiten und dritten Tage vor dem Erscheinen des Exanthems beginnt, dann sehr lange, etwa 5 bis 6 Wochen, bestehen bleibt unter vorwiegender Vermehrung der neutrophilen Zellen. Nach diesem Autor sollen die eosinophilen Zellen in schweren Fällen rasch sinken, verschwinden und ihr Nichtvorhandensein demgemäß für eine ungünstigere Prognose sprechen.

Reckzeh fand bei Kindern und Erwachsenen starke Leukocytosen und Vermehrung der Eosinophilen, welche mit dem Beginn des Abblassens des Exanthems ihren Höhepunkt erreichten.

Im übrigen betraf die Vermehrung wesentlich die Neutrophilen.

Gleiche Befunde erhob Erben, welcher auch auf das Vorkommen von Myelocyten bei Kindern aufmerksam macht.

Über das Verhalten der Leukocyten zur Schwere der Infektion kann ich aus eigenen Erfahrungen an zahlreichen Scharlachkindern berichten, daß nicht nur bei einfachem Scharlach, sowie bei Komplikationen mit nekrotischer Angina, Drüsenschwellung und -Eiterung, allgemeiner Sepsis und Nephritis starke neutrophile Leukocytosen auftreten, sondern auch bei den rein toxhämischen Fällen, welche oft in kurzer Frist bei äußerst intensivem Exanthem ohne nachweisbare Organerkrankungen zum Tode führen, sehr starke Leukocytosen auftreten, so daß hier trotz schwerster Allgemeininfektion eine sehr erhebliche leukocytäre Reaktion vorhanden ist.

3. Für die Pocken ist das Verhalten der Leukocyten in mehreren Arbeiten eingehend studiert worden, und schon im Jahre 1870 konstatierte Brouardel, daß am sechsten Krankheitstage die relativ höchsten Leukocytenzahlen vorkommen, daß sich dieselben im apyretischen Stadium vor dem Eintritt der Suppuration vermehren, und nach dem Eintritt derselben wieder vermindern. Spätere Vermehrungen der farblosen Blutzellen deuten nach Brouardel auf Entwicklung von Abszessen, Furunkeln oder andere Komplikationen. Halla und Pée fanden Leukocytose im Suppurationsstadium. Eine besonders eingehende Bearbeitung hat diese Frage durch Pick gefunden, welcher weder im initialen noch im Eruptionsstadium der Pocken Leukocytose beobachtete, dagegen im Suppurationsstadium eine mehr oder minder ausgeprägte Vermehrung der weißen Blutkörperchen fand, die sich indes nicht proportional den Ausbreitungen der Eiterung verhielt.

Margrath, Brinkerhoff und Bancroft fanden, daß die Leukocytose wechselnd ist je nach der Stärke der Hauterkrankung, daß sie bei tödlich verlaufenden Fällen absinkt. Die einkernigen Formen sind nach diesen Autoren vermehrt.

Die Alkaleszenz des Blutes ist nach Kireeff bei Scharlach und Masern normal oder etwas erniedrigt.

Literatur.

Arnheim. Über den Hb-Gehalt des Blutes in einigen, vorzugsweise exanthematischen Krankh. d. Kinder. Jahresber. der Kinderheilk. N. F. XIII. S. 293.
Baginsky u. Sommerfeld. Berl. klin. Wochenschr. 1900. Nr. 28.
Baxter u. Wilcocks. A contribution to clinical haemometry. Lancet. 1880.
Brouardel. Des variations de la quantité des globules blancs dans le sang des varioleux etc. Gaz. méd. de Paris. 1874. Nr. 11.
Erben. Zeitschr. f. Heilk. Bd. 25. 1904. S. 274.
Felsenthal. Hämatol. Mitteilungen. Arch. f. Kinderheilk. XV. 1892. S. 78.
Halla. Zeitschr. f. Heilk. 1883. Bd. IV.

Hektoen. The Journ. of infect. dis. Vol. II. 1905.
Kirecff. Centralbl. f. inn. Med. 1905. Nr. 15.
Kotschetkoff. Morphol. Veränder. d. Blutes bei Scharlach. Wratsch. 1891. Nr. 41. (Ref. in Petersb. med. Wochenschr. 1892. 1.)
v. Limbeck. Zeitschr. f. Heilk. Bd. X. 1890. S. 392.
Margrath. Brinkerhoff and Bancroft. Journ. of med. Research. Febr. 1904.
Pick. Untersuchungen über das quantitative Verhalten d. Blutkörperchen bei Variola u. ihren Komplikationen. Arch. f. Dermat. u. Syph. 1893. Bd. 25. S. 63.
Pée. Untersuchungen über Leukocytose. Dissert. Berlin 1890.
Reckzeh. Dt. Arch. f. klin. Med. Bd. 77. 1903. S. 316.
Reinert. Zählung der Blutkörperchen. 1891.
Rieder. Leukocytose. 1892.
Slawyk. Bakteriol. Blutbef. bei infektiös erkrankten Kindern. Jahrb. f. Kinderheilk. Bd. 53. H. 5/6.
Türk s. S. 684.

4. Diphtherie.

Bakteriologisches. Die bakteriologischen Blutuntersuchungen spielen bei dieser Krankheit keine klinisch wichtige Rolle. Zwar haben Canon, Frosch, Slawyk u. a. im Leichenblute bei einer Anzahl von Fällen Diphtheriebazillen, zumeist im Verein mit Staphylokokken und Streptokokken nachweisen können, doch scheinen die Diphtheriebazillen im zirkulierenden Blute des Lebenden zu den großen Seltenheiten zu gehören, nach Canon sind sie überhaupt noch nicht einwandsfrei im lebenden Blute nachgewiesen worden.

Die häufigeren Befunde von Eitererregern im Blute Diphtherischer, speziell an der Leiche deutet Canon mit Recht dahin, daß diese Sekundärinfektionen dem Kranken oft gefährlicher sind, als die Diphtheriebazillen.

Zusammensetzung des Blutes. Über die Veränderungen der Zahl der roten Blutkörperchen bei Diphtherie liegen verhältnismäßig wenig Beobachtungen vor. Während Bouchut und Dubrisay bei einer großen Reihe von Kindern (24) Zählungen nach der Hayemschen Methode anstellten und hierbei im allgemeinen leichte Herabsetzungen gegen die Normalzahl während der Erkrankungen auf durchschnittlich 4,461 Millionen feststellten, berichtet Reinert über Zählungen bei einer Patientin, welche insofern von besonderem Interesse sind, als zufällig die Zahl ihrer roten Blutkörperchen schon vor der Diphtherieerkrankung ermittelt war. Es ergaben sich hierbei:

vor der Erkrankung	4,584	Mill. r. Blutk.
am 3. Krankheitstage	5,05	„ „ „
zwei Tage nach dem Aufhören des Fiebers	4,732	„ „ „

mithin eine deutliche Erhöhung der Zahl auf der Akme der Erkrankung.

Ich selbst habe bei einer Anzahl diphtheriekranker Kinder der Charité Untersuchungen über die Veränderungen des spez. Gewichts des Blutes angestellt und habe dabei nur solche Kinder ausgesucht, bei denen keine störenden Komplikationen die Blutmischung beeinflussen konnten, bei welchen also weder hohes Fieber noch Dyspnoe vorhanden war und habe in den meisten Fällen eine beträchtliche Erhöhung

des spez. Gewichtes des Blutes auf der Höhe der Erkrankung konstatiert. Ferner habe ich in Tierexperimenten die Wirksamkeit von Diphtheriebazillen resp. deren Stoffwechselprodukten auf die Zusammensetzung des Blutes erprobt, und zwar wurden zu diesem Zwecke Diphtheriebazillen in Bouillon kultiviert und in verschiedenen Stadien der Entwicklung die Kulturen teils unverändert, teils nach vorheriger Abtötung der Bakterien steril in die Blutbahn von Hunden und Kaninchen eingeführt. Hiernach ließ sich regelmäßig ein direkt meßbares Steigen des spez. Gewichtes des Blutes nachweisen, welches wohl auf lymphagoge Einwirkung der Stoffwechselprodukte der Bakterien zurückzuführen war. Es dürfte sich daher auch bei Diphtherieerkrankungen des Menschen, bei welchen das Blut auf der Höhe der Erkrankung wesentlich konzentrierter erscheint, um derartige Einflüsse infolge von Resorption bakterieller Stoffwechselprodukte handeln. Erwähnt sei hierbei, daß gelegentlich dieser Experimente sich zeigte, daß blutverdünnende Stoffe, wie Kochsalzlösungen und auch z. B. Serum derselben oder einer fremden Tierspezies, diese toxische Eindickung des Blutes aufzuheben imstande waren.

Beck und Stapa wiesen unter direkter Beobachtung am Manometer nach, daß Einführung von virulenten Diphtheriekulturen in den ersten Stunden keine Änderungen des Blutdruckes bedingt, nach 15 Stunden und darüber aber plötzliches Absinken mit nachfolgendem exitus letalis durch Herzlähmung eintritt, ähnlich wie man es in der Praxis auch in den späteren Stadien der Erkrankung beobachtet.

Leukocyten. Eine Vermehrung der Leukocyten findet sich nach den Angaben von Bouchut und Dubrisay stets bei Diphtherie und nimmt mit der Schwere der Erkrankung zu, so daß sie nach diesen Autoren für die Prognose des einzelnen Falles von Wichtigkeit sein kann. Auch v. Limbeck, Pée und Rieder berichten über stetes Vorkommen von Leukocytose bei Diphtherie, ohne daß dieselbe jedoch für gewöhnlich höhere Grade zu erreichen pflegt.

In bezug auf die Mischungsverhältnisse der einzelnen Leukocytenarten bei Diphtheriekindern gibt Engel an, daß häufig eine relative Vermehrung der Lymphocyten zu beobachten ist, und ferner fand dieser Autor bei tödlich verlaufenen Fällen auffällig zahlreiche Myelocyten im Blute an, denen er hiernach eine prognostisch ungünstige Bedeutung beimißt.

Ich kann mich dieser letzteren Auffassung nicht anschließen, da Myeolocyten, wie mehrfach erwähnt, bei Leukocytosen im kindlichen Alter an sich häufig im Blute getroffen werden und da speziell bei Diphtherie Myelocyten auch in leichteren Fällen vorkommen, wie z. B. auch Reckzeh beobachtete.

Literatur.

Beck, A. u. Stapa, W. Über den Einfluß des Diphtheriegiftes auf den Kreislauf. Wien. klin. Wochenschr. 1895. S. 323.
Bouchut u. Dubrisay. Note sur la numération des globules du sang dans la diphthérite. Compt. rend. Bd. 85. 1877. S. 158.
Canon s. S. 686.
Cuffer. Recherches sur les altérations du sang dans quelques maladies des enfants du premier âge. Rev. mens. 1878. S. 519.
Engel, C. S. Verhandl. d. Vereins f. inn. Med. 1896/97.
Frosch. Zeitschr. f. Hygiene. 1893. Bd. XIII. H. 3.
Grawitz, E. Zeitschr. f. klin. Med. Bd. XXII. H. 4/5.
v. Limbeck. Klin. Pathologie des Blutes. 1896.
Pée. Dissert. Berlin 1890.
Reckzeh s. S. 691.
Reinert. Blutzählungen. 1891.
Rieder. Leukocytose. 1892.
Slawyk s. S. 691.

5. Sepsis, Pyämie, Eiterungen, Osteomyelitis, Erysipelas.

Bakteriologie des Blutes. Die in der Überschrift genannten Erkrankungen und andere, welche ebenfalls an die Ansiedelung und Wucherung eitererregender Mikroorganismen in den verschiedenen Organen gebunden sind, haben in den letzten Jahren nach der bakteriologisch-diagnostischen Seite hin zahlreiche Untersuchungen des Blutes veranlaßt. Bekanntlich bieten gerade eiternde oder zur Eiterung führende Prozesse in den inneren Organen sehr häufig der Diagnose erhebliche Schwierigkeiten, wobei ich besonders an die sog. kryptogenetischen Septikopyämien erinnere, und es muß daher als sehr wünschenswert erscheinen, diese diagnostischen Schwierigkeiten durch den Nachweis von eitererregenden Bakterien im Blute zu mindern, zumal auch die Prognose in allen diesen Fällen durch derartige Befunde beeinflußt wird.

Die Aussicht, bei Erkrankungen septischer und septikopyämischer Natur, ulzeröser Endokarditis, Phlegmonen, Abszedierungen, Osteomyelitis usw. Bakterien im Blute zu finden, ist von vornherein eine große, wenn man die Massenhaftigkeit der Bakterienwucherungen in vielen dieser Prozesse und die engen Beziehungen berücksichtigt, in welchen alle diese Entzündungen zum Gefäßsystem stehen, infolge deren die Bedingungen für den Übertritt von Bakterien in die Blutbahn hierbei jedenfalls besonders günstige sein müssen. Zumal bei Fällen von ulzeröser Endokarditis sollte man von vornherein ein reichliches Kreisen von Bakterien im Blute als selbstverständlich annehmen.

Wenn trotzdem manche Untersucher über häufige negative Resultate ihrer bakteriologischen Forschungen bei diesen Erkrankungen berichten, so liegt das sicher in vielen Fällen an der Methode, welche die Entnahme reichlicher Quantitäten Blutes unter sicheren aseptischen Kautelen erfordert, wobei es für die Eiterkokken anscheinend gleichgültig ist, ob das Blut aus dem venösen oder dem kapillaren Bezirk entnommen ist; denn die zahlreichen positiven Bakterienbefunde gerade

derjenigen Untersucher, welche das Blut aus der Armvene entnommen haben, sprechen dagegen, daß, wie einige meinen, die Bakterien im kapillaren Bezirk zurückgehalten werden.

Die ersten Befunde von Eitererregern im Blute wurden bei Leichen erhoben, und zwar von Garré, Weichselbaum, Doyen, v. Winckel, Tilanus u. a. — Indes war bei der Entnahme des Blutes von Leichen, auch wenn erst kurze Zeit nach dem Tode verflossen war, der Einwurf naheliegend, daß es sich um postmortale Bakterieneinwanderungen handeln könne. Man ging infolgedessen bald zu Untersuchungen an Lebenden über, und es gelang zuerst Rosenbach in einem Falle von Sepsis Streptokokken und Staphylokokken im Blute nachzuweisen, ein Befund, der allerdings unter einer Reihe von negativen Untersuchungsresultaten vereinzelt dastand. Später konstatierte Garré in einem Falle von Osteomyelitis das Vorhandensein von Staphylococcus pyogenes aureus im Blute des Lebenden, und v. Eiselsberg konnte kurz darauf über Befunde von Staphylokokken im Blute bei zehn fiebernden Verletzten, später auch über einen solchen von Staphylcoccus aureus bei einem Falle von Osteomyelitis berichten, und konstatierte ferner bei vier Fällen von Wundfieber und Septikämie teils Streptokokken, teils Staphylokokken im Blute intra vitam.

Czernicwsky fand bei fünf Puerperalkranken Streptokokken, Stern und Hirschler bei derselben Krankheit Streptokokken und Staphylokokken, Saenger bei Osteomyelitis und Endokarditis Staphylokokken im Blute.

Bei Pyämie und Sepsis konnten Brunner, Hoff und Blum eitererregende Staphylokokken nachweisen, und Huber gelang es, dieselben Bakterien im Blute eines Panaritiumkranken zu konstatieren.

Weitere positive Befunde von Eitererregern im Blute wurden von Jordan, Ross, Saenger. Roux und Lannois, Levy, Cantu, Bommers in einzelnen Fällen erhoben.

Von weiteren Arbeiten sind besonders die von Canon und ferner von Sittmann, Lenhartz, Jochmann wegen der exakten Ausführung reichlicher Blutimpfungen bei größeren Reihen von Kranken bemerkenswert. Eigene bakteriologische Blutuntersuchungen ergaben mir bei Sepsis und besonders bei Endocarditis ulcerosa relativ zahlreiche positive Befunde. Auch Petruschky konnte in der Mehrzahl seiner untersuchten Fälle bei puerperalen Infektionen, Phlegmonen und Endokarditis pyogene Kokken durch direkte Überimpfung des Blutes der Patienten auf Mäuse konstatieren. Derselbe Autor wies in einem Falle von Wunderysipel eine allgemeine Verbreitung der Streptokokken im Blute eines Kranken durch das gleiche Impfverfahren nach.

Da neuerdings wohl in jeder gut eingerichteten Krankenanstalt die Untersuchung des Blutes auf Bakterien als ein ständiges Hilfsmittel der Diagnostik ausgeübt wird, so ist in neuester Zeit eine überaus große Zahl kasuistischer Mitteilungen auf diesem Gebiete erschienen, bezüglich deren ich auf das neueste Sammelwerk von Canon verweise.

Außer den eigentlichen eitererregenden Kokken, den Streptokokken und Staphylokokken, mit deren Auftreten im Blute sich die aufgeführten Autoren vorzugsweise beschäftigen, interessieren hier noch besonders zwei Arten von Bakterien, welchen unter Umständen eine eitererregende Wirkung zukommt, und welche auch im Blute der betroffenen Kranken konstatiert sind, nämlich der Diplococcus pneumoniae (Fränkel) und das Bacterium coli commune, welches von Sittmann und Barlow bei einer von jauchiger Cystitis ausgehenden Sepsis im Blute elf Stunden vor dem Tode gefunden wurde.

Endlich kommen bei manchen Mischinfektionen gleichzeitig verschiedene Arten von Bakterien im Blute zur Beobachtung. Bezüglich der Pneumokokkenbefunde im Blute verweise ich auf das Kapitel „Pneumonie".

Aus dem Studium der kurz angeführten reichlichen Literatur und aus eigenen Beobachtungen ergeben sich für **den diagnostischen und prognostischen Wert der bakteriologischen Blutbefunde** bei dieser Krankheitsgruppe folgende Resultate: Bei aseptischer Entnahme reichlicher Mengen von Blut und Untersuchung von Kulturen auf verschiedenen Nährböden lassen sich in der Mehrzahl der Fälle von Septikopyämie eitererregende Bakterien nachweisen; mithin kann die bakteriologische Blutuntersuchung für viele der Diagnose schwer zugängliche Fälle sog. kryptogenetischer Septikopyämie in differential-diagnostischer Beziehung den Ausschlag geben. Negative Resultate sprechen indes nicht direkt gegen das Vorhandensein eines derartigen Krankheitsprozesses. Denn nach den bisherigen Untersuchungsergebnissen muß man annehmen, daß nicht von jedem Eiterungsherde eine bakterielle Überschwemmung des Blutes stattfindet, selbst wenn die deutlichsten Zeichen allgemeiner septischer Infektion im vollsten Maße bei den Kranken ausgeprägt sind.

Nach den negativen Untersuchungsresultaten von Brieger und H. Neumann muß man annehmen, daß auch die Toxine, welche von den Entzündungsherden in die Zirkulation gelangen, ohne Anwesenheit von Bakterien für sich allein die Zeichen septischer Erkrankung hervorrufen können, und irgend ein sicheres Kriterium, ob wir es im gegebenen Falle mit einer derartigen Toxhämie oder mit einer bakteriellen Septikämie zu tun haben, läßt sich zurzeit nicht aufstellen. Natürlich ist bei negativen Befunden auch an die Möglichkeit zu denken, daß nicht zu allen Zeiten im Verlaufe eines Eiterungsprozesses Bakterien im Blute zu kreisen brauchen, und die meisten Autoren geben an, daß die Chancen auf positive bakteriologische Befunde sich sub finem vitae mehren. Es ergibt sich hieraus die Aufforderung, in wichtigen Fällen sich nicht mit einer einmaligen Blutentnahme zu begnügen, sondern dieselbe bei anfänglichem negativen Ergebnisse zu wiederholen.

Für die Diagnose der ulzerösen Endokarditis haben meines Erachtens diese Blutuntersuchungen eine noch in erhöhtem Maße praktische Bedeutung, zumal gerade diese bösartigen Erkrankungen in der Regel der Fälle im Beginne dem sicheren Erkennen besondere Schwierigkeiten zu bereiten pflegen. Wenn auch hier einzelne negative Untersuchungsresultate nicht direkt gegen die Diagnose sprechen können, so glaube ich doch nach eigenen Erfahrungen sagen zu dürfen, daß

wiederholte negative Ergebnisse bei zweifelhaften Fällen mit großer Wahrscheinlichkeit gegen eine derartige Affektion sprechen, während positive Befunde von Eitererregern die Diagnose bei Ausschluß anderweitiger Komplikationen in einer sicheren Weise stützen. In einem meiner Fälle konnte ich intra vitam aus dem Befunde von Fränkelschen Diplokokken im Blute mit großer Sicherheit die Diagnose auf eine metastatische ulzeröse Endokarditis nach Pneumonie stellen, ein Befund, der durch die Obduktion bestätigt wurde. Überschwemmungen des Blutes mit den Kokken des Erysipel scheinen, nach den spärlichen positiven Angaben zu urteilen, selten zu sein.

Mit Recht verweist Sittmann darauf, daß die Bakterienbefunde im Blute bei manchen Fällen kryptogenetischer Septikopyämie geeignet sein können, einen Aufschluß über die Infektionspforte zu geben, z. B. bei dem Befunde von Pneumokokken, die auf die Lunge als Primärsitz, oder von Bacterium coli, das auf die Herkunft vom Verdauungstraktus hinweist.

In prognostischer Beziehung ergibt sich aus zahlreichen Mitteilungen, daß Befunde von Eitererregern im Blute nicht ohne weiteres eine schlechte Prognose bedingen, daß sich unter den einzelnen Bakterienarten gewisse graduelle Unterschiede in der Malignität konstatieren lassen, derartig, daß die Streptokokken als die bösartigsten, Pneumokokken dagegen und Staphylokokken als etwas weniger bösartig anzusehen sind. In jedem Falle ist die Prognose um so ungünstiger zu stellen, je mehr entwicklungsfähige Keime im Blute vorhanden sind, was sich bei der Aussaat auf feste Nährböden feststellen läßt.

Von Canon und Simmonds wird der Nachweis von Eitererregern im Leichenblute und zwar im Blute der peripherischen Armvene bei solchen Fällen für diagnostisch sehr wertvoll angesehen, welche intra vitam keine bestimmte Diagnose und auch bei der Sektion keine ausgesprochenen Organveränderungen ergeben haben, so daß erst die positiven Bakterienbefunde im Leichenblute die Diagnose einer septischen Infektion sichern.

Zusammensetzung des Blutes. Über die Veränderungen, welche die roten Blutkörperchen bei septischen Prozessen erleiden, liegen einige ältere Untersuchungen vor von Braidwood, welcher dieselben in unregelmäßigen Klumpen, zu Stechapfelform verändert und ohne Neigung zu Geldrollenbildung im frischen Blutpräparate beobachtete. Mannassein konstatierte bei septikämischem Fieber an Säugetieren eine Verkleinerung des Hauptdurchmessers der Erythrocyten. Quincke fand in einem Falle von Pyämie eine sehr erhebliche Abnahme des Hb-Gehalts, und zu den gleichen Resultaten gelangte Patrigeon.

Die Schüler Alexander Schmidts (Mobitz, v. Goetschel) wiesen bei der Septikämie von Schafen erhebliche quantitative und qualitative Änderungen in der Zusammensetzung der roten Blutkörperchen nach. Namentlich war der häufige Wechsel in dem Verhältnis zwischen Hb- und Stromagehalt der roten Blutkörperchen von Interesse. Es fand sich, daß dieselben sowohl hämoglobinärmer und zugleich stromareicher und umgekehrt werden können. Bond beobachtete im mikroskopischen Präparate bei Blutproben von septisch Infizierten eine Neigung des Hb zur Kristallisation, welche sich besonders am Rande des Deckgläschens in dem Auftreten von nadel- oder stäbchenförmigen Kristallen kundgab. Tumas gab an, daß sich unter dem Einflusse des septischen Fiebers die absolute Zahl der roten Blutkörperchen und die Hämoglobinmenge verringere, und zwar die erstere in viel höherem Maße. Auch die erhöhte Ausscheidung von Harnpigmenten, Kalisalzen und Phosphorsäure deutet auf erhöhten Zerfall von roten Blutkörperchen hin.

In der unter meiner Leitung gearbeiteten Dissertation von Roscher finden sich zahlreiche exakte Blutanalysen bei Septischen, deren Blut in allen Fällen eine erhebliche Herabsetzung der Konzentration zeigte, welche durchschnittlich viel stärker war, als bei anderen Infektionskrankheiten und auch in viel kürzerer Zeit deutlich in die Erscheinung trat. Diese Verdünnung des Blutes war bei schweren Erkrankungsfällen so ausgesprochen, daß sie schon wenige Stunden nach dem Ausbruch der Krankheit deutlich vorhanden war, und sie nahm zu proportinal der Dauer der Krankheit und der Schwere des ganzen Krankheitsbildes. Wenn die Verdünnung des Blutes in kurzer Zeit so stark wurde, daß der Wert für die Trockensubstanz des Blutes auf 15% und darunter sank, so trat in allen von uns beobachteten Fällen der Exitus letalis im weiteren Verlaufe der Krankheit ein. Es bildet also dieser rapide Eiweißverlust des Blutes einen gewissen prognostischen Anhaltspunkt, wenn es auch natürlich nicht ausgeschlossen ist, daß auch bei derartigen schnellen Herabsetzungen der Blutmischung durch septische Prozesse noch eine Wiederherstellung möglich ist. Die Zahl der roten Blutkörperchen war in allen Fällen vermindert, die Form derselben zeigte zumeist keine erheblichen Veränderungen, und nur in den schwersten Fällen waren Poikilocytose, Mikrocytose und Makrocytose nachweisbar.

Ganz besonders stark zeigte sich in allen Fällen der Wassergehalt des Blutserum vermehrt, und zwar ging auch dieser Eiweißverlust des Blutserum parallel mit der Schwere des Erkrankungsfalles, so daß in den schwersten Fällen anstatt der normalen 10,5% Trockenrückstand, bis zu 6,25% beobachtet wurden.

Über die Gründe für das Zustandekommen dieser starken Herabsetzungen des Eiweißgehaltes des Blutes läßt sich folgendes anführen: Zunächst ist sicher, daß durch septische Prozesse ein vermehrtes Zugrundegehen von roten Blutkörperchen bewirkt wird, durch welches die Verdünnungen des Gesamtblutes sich erklären

lassen. Ich führe hier eine Krankengeschichte an, welche in der Tat sehr deutlich für dies Ereignis im Blute spricht.

Eine 44 Jahre alte Frau wurde am 15. September morgens in die Klinik gebracht mit folgender Vorgeschichte, die wegen starker Benommenheit von den Angehörigen erhoben wurde.

Die Kranke war gravida, angeblich im 2.—3. Monat und war bis zum Abend des voraufgehenden Tages völlig gesund gewesen.

Abends gegen 11 Uhr waren profuse Uterinblutungen aufgetreten mit Abgang der Frucht. Nachträglich stellte sich heraus, daß eine Hebamme Manipulationen zur Abtreibung der Frucht vorgenommen hatte. Bereits in der Nacht bemerkte der Ehemann, daß die Frau blaue Flecke im Gesicht bekam, und führte sie zur Charité über.

Hier zeigte die Kranke ein ganz eigentümliches Bild.

Die Hautfarbe war im allgemeinen verwaschen gelblich, die Konjunktiven stärker gelb, das Gesicht war bronzefarben mit tief zyanotischer Färbung der Nase und Wangen; dabei war das ganze Gesicht stark verfallen, so daß man auf den ersten Blick an Cholera denken konnte; doch waren alle Teile von erhöhter Temperatur.

Das Sensorium war benommen, die Temperatur 40° C., der Puls 160 in der Minute, regelmäßig.

An den Organen der Brust nichts Abweichendes.

Der mittels Katheter entleerte Urin zeigte tief dunkelrote Färbung und dicke Konsistenz, enthielt in Massen gelöstes Hämoglobin, keine roten Blutkörperchen.

Patientin erbrach blutige schleimige Massen, deren Untersuchung auf etwa genommene giftige Stoffe negativ war.

Gynäkologisch fand sich weiter Cervix, der zwei Finger bequem in den Uterus dringen ließ, im letzteren, der etwa Hühnereigröße hatte, fanden sich einzelne Coagula.

Die bakteriologische Untersuchung dieser blutigen Gerinnsel, die übrigens ganz geruchlos waren, war für die Klärung des eigenartigen Krankheitsbildes von ganz besonderer Wichtigkeit, denn im frischen Ausstrichpräparat fanden sich diese Gerinnsel mit einer ganz enormen Masse allerkleinster Kokken durchsetzt, die sich auf der Kultur später vorzugsweise als pyogene Staphylokokken erwiesen.

Es wurde hiernach foudroyante Sepsis, vom infizierten Uterus ausgehend, diagnostiziert.

Der Exitus letalis erfolgte bereits nach wenigen Stunden, und die Obduktion, die gerichtsärztlicherseits ausgeführt wurde, bestätigte die Diagnose.

Die Untersuchung des Blutes ergab bei dieser Kranken nur 300000 rote Blutkörperchen im Kubikmillimeter, weiße spärlich. Das Blut enthielt 14,5% Trockensubstanz und das Serum 13,1%, und zwar rührte diese letztere hohe Zahl von großen Mengen Hämoglobin im Serum her.

Es zeigte sich hier also in einem Falle von akutester septischer Infektion eine ganz enorme Hämocytolyse, infolge deren in kürzester Frist über 90% aller roten Blutkörperchen vernichtet waren.

Bei den gewöhnlichen septischen Erkrankungen, wo es sich nicht um so intensive Giftwirkung wie im vorstehenden Falle handelt, tritt eine direkte plasmolytische Wirkung im Blute nicht auf, das Serum zeigt, wie ich aus eigenen Untersuchungen berichten kann, kein Hämo-

globin, dagegen deuten der Icterus und die Veränderungen an den Erythrocyten auf eine plasmotrope Giftwirkung und vermehrten Untergang der Zellen in der Leber, Milz u. a. Organen.

Muß man also für die Herabsetzung in der Blutmischung bei septischen Prozessen an ein direktes Zugrundegehen von roten Blutkörperchen denken, so liegen doch meiner Meinung nach noch andere Verhältnisse vor, welche bei septischen Erkrankungen eine schnelle Verdünnung des Blutes begünstigen, und zwar ist dieser Einfluß in der Einwirkung der Stoffwechselprodukte der eitererregenden Staphylokokken und Streptokokken zu suchen, welche nach meinen Untersuchungen eine Verdünnung des Blutes durch Anziehung von Gewebsflüssigkeit in die Blutgefäße bewirken. Man muß hier also außer an hämatolytische, noch an lymphagoge Wirkungen denken, welche durch die Bakterienprodukte im Blute ausgelöst werden.

Interessant ist die experimentelle Beobachtung von Bianchi und Mariotti, welche bei Injektion von Stoffwechselprodukten der Eitererreger Hyperisotonie des Blutes konstatierten:

Die roten Blutkörperchen sind entsprechend der Verdünnung des Gesamtblutes bei septischen Prozessen stets vermindert und H. Strauß stellte als Mittelwert 3 Millionen fest.

Morphologisch finden sich häufig Größenunterschiede, leichte Poikilocytose, ferner körnig degenerierte Zellen als Zeichen plasmotroper Toxinwirkung. Außerdem können auch Normoblasten auftreten, und Strauß und Rohnstein beobachteten in einem Falle von puerperaler Sepsis sogar Megaloblasten.

Der Hb-Gehalt der Zellen sinkt nach diesen Autoren schneller als die Zahl der Zellen.

Leukocyten. Die Leukocytose gehört bei allen septischen Erkrankungen zu den häufigsten Begleiterscheinungen. Schon im Jahre 1851 fiel Donders die Vermehrung der weißen Blutkörperchen auf, und alle folgenden Untersucher, wie Schulten, Braidwood, Patrigeon, der eine Abnahme der weißen Blutkörperchen nach Eröffnung und Ableitung der Eiterungen beobachtete, ferner Halla und Maragliano, die einen Parallelismus zwischen Schwere der Erkrankung und Leukocytose in Abrede stellen, Kanthak, Rieder, Sadler, v. Limbeck, Krebs, Roscher konstatieren die Häufigkeit der Leukocytose bei allen in dies Kapitel gehörigen Erkrankungen. Während v. Limbeck bei Sepsis puerperalis keine Leukocytose nachweisen konnte und darin eine Bestätigung seiner Ansicht sah, daß nur die mit Exsudation in die Gewebe einhergehenden Infektionskrankheiten während der fieberhaften Periode eine beträchtliche Zunahme der weißen Blutkörperchen zeigen, ist Rieder der Meinung, daß man fast stets Leukocytose kon-

statieren könne, auch in den Fällen, wo die Sepsis ohne Exsudation einhergehe.

Es fehlt indes in der Literatur auch nicht an Hinweisen, daß die Leukocytose in manchen Fällen septischer Infektion ausbleibt, und ich selbst habe über solche Fälle, z. B. bei eitriger Cholangitis berichtet und darauf hingewiesen, daß die Leukocytose bei Sepsis zwar ein sehr häufiges, aber keineswegs ein absolut konstantes Symptom ist.

Es ist nun vor wenig Jahren von Curschmann auf **die diagnostische Bedeutung dieser Leukocytose** für die Entscheidung, ob eine Perityphlitis eitriger Natur sei, hingewiesen worden und diese Anregung hat trotz der Kürze der bisher verflossenen Zeit eine so große Zahl von Publikationen seitens der Chirurgen und Gynäkologen gezeitigt, daß ich nur die wichtigsten dieser Arbeiten hier anführen kann.

Bezüglich der Perityphlitisfrage liegen Untersuchungen von Wassermann, Küttner, Sauerbruch, Schnitzler, Da Costa, Coste, Franke, Sonnenburg, Federmann, Bernd, Reich, Sprengel, Tuffier, Türkel, Stadler u. a. Autoren vor, welche im allgemeinen bestätigen, daß die Zahlen der Leukocyten bei Perityphlitis mit eitriger Exsudatbildung erhöht sind. Es geht indes aus diesen Untersuchungen hervor, daß bei schwerer eitriger Exsudatbildung auch Hypoleukocytosen vorkommen, und daß in sehr vielen Fällen Mittelzahlen von 9—12000 Leukocyten gefunden werden, welche weder für noch gegen Eiterung bestimmte Schlüsse gestatten.

Ich habe bereits im Kapitel X diese entzündlichen Leukocytosen ihrer Bedeutung nach ausführlich gewürdigt und verweise, um Wiederholungen zu vermeiden, auf das dort Gesagte.

Für spezielle Studien über diese Frage empfehle ich die Werke von Federmann, Reich und Tuffier, da ein zu spezialistisches Eingehen auf die hierbei in Frage kommenden chirurgischen Gesichtspunkte zu weit führen würde.

Ebenso haben diese Leukocytenzählungen bei gynäkologischen Erkrankungen in letzter Zeit eine Bedeutung gewonnen, wie die Arbeiten von Dützmann, Laubenburg, Bérard und Descos, F. Neumann, Pankow, Tuffier, Birnbaum, Schäffer u. a. beweisen. Dützmann gibt an, daß die Leukocytenwerte ein gutes differentialdiagnostisches Mittel für oder gegen Eiterung sind und sogar den Operationsplan, ob abdominal oder vaginal vorzugehen ist, bestimmen können.

Interessant ist die Angabe dieses Autors, daß tuberkulöser Eiter der Genitalien keine, gonorrhoischer Eiter geringe Leukocy-

tose bewirkt. Auf weitere einzelne Fragen von speziell gynäkologischem Interesse kann hier nicht eingegangen werden.

Es ist ferner von Interesse, daß nach Angabe von Weir bei entzündlichen und eitrigen Infiltrationen der Beckenorgane die eosinophilen Zellen in loco stark vertreten sind, daß sie dagegen im zirkulierenden Blute eher vermindert als vermehrt sind.

H. Stranß macht auf die Leukocytose bei Leberabszessen aufmerksam, doch habe ich, wie bereits erwähnt, gerade bei schwerer eitriger Cholangitis Leukocytose in 2 Fällen vermißt.

Schließlich ist zu erwähnen, daß für die Diagnose entzündlicher und eitriger Prozesse auch die Jodreaktion der Leukocyten herangezogen ist. Diese, auf Seite 167 ihrem Wesen nach geschilderte Reaktion der Leukocyten soll nach Angaben von Hofbauer für die Diagnose gewisser Infektionskrankheiten insofern von Bedeutung sein, als sie bei Typhus und reiner Tuberkulose fehlt, dagegen bei Eiterungen und Mischinfektionen vorhanden ist. Demgegenüber haben die, an einem großen Krankenmaterial durchgeführten Untersuchungen von Küttner und Reich ergeben, daß weder ein positiver Ausfall der Jodreaktion mit Sicherheit für eitrige Entzündungen spricht, noch ein negativer Ausfall mit Sicherheit eine Eiterung ausschließt, da die Probe mehrfach selbst bei größeren Eiterungen negativ war. Einzig bei reiner Tuberkulose fanden auch diese Autoren durchweg negative Resultate. Demnach resümiert Reich, daß die extrazelluläre Jodreaktion für klinische Zwecke überhaupt nicht in Frage kommt, und daß die intrazelluläre Reaktion ebenfalls nur äußerst selten als diagnostisch wichtiges Zeichen anzusehen ist. Etwas größere Bedeutung mißt Dützmann dieser Reaktion für gynäkologische Affektionen bei.

Über das Mischungsverhältnis der verschiedenen Leukocytenformen gehen die Ansichten der meisten zitierten Autoren dahin, daß die neutrophilen Formen vorzugsweise vermehrt sind und die Lymphocyten an Zahl zurücktreten.

Blutplättchen sind häufig bei septischen Prozessen vermehrt vorhanden.

Literatur.

Berndt. Münch. med. Wochenschr. 1904. S. 2217.
Bérard et Descos. Rév. de Gynékol. 1903. Nr. 1.
Birnbaum. Arch. f. Gynäkol. Bd. 74. S. 206.
Blum. Münch. med. Wochenschr. 1893. Nr. 16.
Bommers. Dt. med. Wochenschr. 1893. Nr. 23.
Bond. A contribution to the pathology of the blood. Lancet. Sept. 1887.
Braidwood. On pyaemia or suppurative fever etc. London 1868.
Brieger. Über bakteriologische Unters. bei einigen Fällen von Puerperalfieber. Charité-Annalen. Bd. 13. S. 198.

Brunner. Wien. klin. Wochenschr. 1891. Nr. 20 u. 21.
Canon (1). Zur Ätiologie der Sepsis, Pyämie u. Osteomyelitis. Dt. Zeitschr. f. Chir. 1893. Bd. 37. S. 571. — (2) Bakteriologie d. Blutes. 1905.
Cantu. Setticopiaemia criptogenetica. Rif. med. 1892. Nr. 96.
Coste. Münch. med. Wochenschr. 1901. Nr. 49.
Curschmann. Zur diagnost. Beurteil. der vom Blinddarm u. Wurmfortsatz ausgeh. entzündl. Prozesse. Münch. med. Wochenschr. 1901. Nr. 48/49.
Czernicwsky. Arch. f. Gynäkologie. Bd. 33. 1888.
Da Costa. Amer. Journ. of med. sc. 1901. Nov.
Dennig. Über septische Erkrankungen mit besonderer Berücksichtigung der kryptogenetischen Septikopyämie. Leipzig 1891.
Donders. Nederl. Lanc. Juli 1851.
Doyen. Étude des suppurations etc. Progrès méd. 1886. T. III. S. 222.
Dützmann. Monatsssehr. f. Geburtsh. u. Gynäk. Bd. 18. 1904. H. 1.
v. Eiselsberg. 1. Beiträge zur Lehre von den Mikroorganismen im Blute fiebernder Kranker. Wien. med. Wochenschr. 1886. Nr. 5—8. — 2. Nachweis von Eiterkokken im Blute als diagn. Hilfsmittel. Wien. klin. Wochenschr. 1890. Nr. 30.
Federmann (1). Orths Festschr. Berlin 1903. — (2) Mitteil. a. d. Grenzgeb. d. Med. u. Chir. Bd. XII. 1903 u. Bd. XIII. 1904. H. 3.
Franke. Münch. med. Wochenschr. 1903. Nr. 8.
Garré. Zur Ätiologie akut eitriger Entzündungen. Fortschr. d. Med. 1885. Nr. 6.
v. Goetschel. Vergleichende Analyse des Blutes gesunder und septisch infizierter Schafe usw. Dissert. Dorpat 1883.
Grawitz, E. (1) Beiträge zur Bakteriologie d. Blut usw. Charité-Annalen. 1894. Bd. 19. — (2) Klinisch-experiment. Blutunters. Zeitschr. f. klin. Med. 1893. Bd. 22. — (3) Haematological researches on the blood by Sepsis. Internat. Clinics. Philadelphia 1894.
Hahn, Martin. Virch. Arch. Bd. 123. 1891.
Halla. Über den Hb-Gehalt des Blutes und die quantitativen Verhältnisse der roten u. weißen Blutk. bei akuten fieberhaften Krankheiten. Zeitschr. f. Heilk. 1883.
Hartmann. Arch. f. Hygiene. 1887.
Hoff. Zur Ätiologie der septischen und pyämischen Krankheitsprozesse. Dissert. Straßburg 1890.
Hoffbauer. Wien. med. Wochenschr. 1905. Nr. 39.
Huber. Correspondenzbl. f. Schweizer Ärzte. Bd. 22. 1892.
Jochmann. Zeitschr. f. klin. Med. Bd. 54. S. 408.
Jordan. Die akute Osteomyelitis. Beitr. z. klin. Chir. 1893. X. 3.
Kanthak. Acute leucocytosis produced by bacterial products. Brit. med. Journ. 1892. Juni.
Krebs. Beitrag zur entzündlichen Leukocytose. Dissert. Berlin 1893.
Kühnau. Zeitschr. f. klin. Med. Bd. 32. 1897.
Küttner. Jodreaktion d. Leukocyten. Arch. f. klin. Chir. Bd. 73. H. 2.
Laubenburg. Centralbl. f. Gynäkol. 1902. Nr. 22.
Lenhartz. Die septischen Erkrankungen. Nothnagels spez. Path. Bd. III. 1903.
v. Limbeck. Klin. Pathol. des Blutes. 1896.
Manassëin. Über die Veränderungen in den Dimensionen der roten Blutkörperchen. Tübingen 1872.
Maragliano. Beitrag zur Pathologie des Blutes. 11. Kongr. f. inn. Med. 1892.
Mobitz. Experiment. Studien über die quantitativen Veränderungen des Hämoglobin im Blute bei septischem Fieber. Dissert. Dorpat 1883.

Neumann, F. Wien. klin. Wochenschr. 1904. Nr. 42.
Pankow. Arch. f. Gynäkol. Bd. 73. S. 227.
Patrigeon. Recherches sur le nombre des globules rouges etc. Paris 1877.
Petruschky. Unters. über Infektion mit pyogenen Kokken. Zeitschr. f. Hygiene. Bd. 17. S. 59 u. Bd. 18. S. 413. 1894.
Pfuhl. Zeitschr. f. Hygiene. 1892. Bd. XII.
Quincke. Über den Hb-Gehalt des Blutes in Krankheiten. Arch. f. path. Anat. u. Physiol. Bd. 54.
Reich. 1. Leukocytenzählungen bei chir. Affektionen. Beitr. z. klin. Chir. Bd. 41. 1903. H. 2. — 2. Glykogenreaktion u. chir. Verwertbarkeit. Beitr. z. klin. Chir. Bd. 42. 1904. S. 277.
Rieder. Leukocytose. 1892.
Roscher. Blutunters. bei septischem Fieber. Dissert. Berlin 1894.
Rosenbach. Mikroorganismen bei den Wundinfektionskrankheiten des Menschen. Wiesbaden 1884.
Ross. Zit. in Baumgartens Jahresber. 1889. S. 15.
Roux et Lannois. Sur un cas d'adénie infectieuse dûe au staphyl. pyog. aur. Revue de méd. 1890. Nr. 12.
Sadler. Fortschritte d. Medizin. 1892.
Sänger. Dt. med. Wochenschr. 1899. Nr. 8.
Schäffer. Arch. f. Gynäkologie. Bd. 71. H. 3.
Schulten. Ergebn. einiger Unters. in Puerperalkrankheiten. Virch. Arch. Bd. 14.
Schnitzler. Wien. klin. Rundschau. 1902. Nr. 10/11.
Simmonds. Virch. Arch. Bd. 175. 1904.
Sittmann. Bakterioskopische Blutuntersuchungen. Dt. Arch. f. klin. Med. 1894. Bd. 53. S. 523.
Sittmann u. Barlow. Über einen Befund von Bact. coli commune im lebenden Blute. Dt. Arch. f. klin. Med. Bd. 52. 1894.
Sonnenburg. Journ. de Chirurg. 1902. Nr. 6.
Sprengel. Münch. med. Wochenschr. 1904. Nr. 37.
Stadler. Mitteil. a. d. Grenzgeb. d. Med. u. Chir. Bd. 11. 1903. H. 3.
Stern u. Hirschler. Beitrag zur Lehre der Mischinfektion. Wien. med. Presse. 1888. Nr. 28.
Strauß. Charité-Annalen. 1904. S. 176.
Strauß, H. u. Rohnstein. Die Blutzusammens. bei den versch. Anämien. 1901.
Tilanus. Unters. über Mikroorganismen in einigen chirurg. Krankheiten. Centralbl. f. Chir. 1886. Nr. 13.
Tuffier. 17. Congrès de Chirurg. Paris 1904.
Tumas. Über die Schwankungen der Blutk.-Zahl und des Hb-Gehaltes des Blutes im Verlaufe einiger Infektionskrankheiten. Dt. Arch. f. klin. Med. 1887.
Türkel. Centralbl. f. d. Grenzgeb. d. Med. u. Chir. 1904. Nr. 14.
Wassermann. Münch. med. Wochenschr. 1902. Nr. 17/18.
Weichselbaum. Zur Lehre von der akuten Endokarditis. Wien. med. Wochenschr. 1885. Nr. 41.
Weir. Amer. Journ. of med. sc. Jan. 1903.
v. Winkel. Erysipelkokken als Erreger von Puerperalfieber. I. Kongr. f. Gynäkologie. 1886.

6. Tuberkulose.

Es gibt wohl nur wenig Krankheitsgruppen, bei welchen sich die Zeichen der Anämie in der äußeren Erscheinung der Kranken so deutlich ausprägen, wie bei der Tuberkulose. Indessen fiel schon den älteren Ärzten ein gewisses Mißverhältnis auf, welches sich häufig bei Tuberkulösen in einer frisch roten Färbung der sichtbaren Schleimhäute, besonders der Lippen, gegenüber der starken allgemeinen Blässe der äußeren Haut ausprägt.

Die Zusammensetzung des Blutes ist bei Tuberkulösen, entsprechend der Häufigkeit der Krankheit, von sehr zahlreichen Untersuchern studiert worden, und bei der Durchsicht dieser Literatur ergibt sich eine geradezu auffallende Verschiedenheit der Angaben, deren Deutung dadurch erschwert wird, daß auch bei dieser Krankheit von den meisten früheren Untersuchern eine genauere Beschreibung der individuellen Verhältnisse der einzelnen untersuchten Fälle unterlassen worden ist.

Becquerel und Rodier fanden als Durchschnittszahlen für das spez. Gewicht des aus Aderlässen gewonnenen Blutes bei vorgeschrittener Tuberkulose sowohl bei Männern wie bei Frauen normale Werte. Malassez konstatierte regelmäßig eine Abnahme der Zahl der roten Blutkörperchen, dagegen ermittelte Laache für rote Blutkörperchen und Hämoglobin durchschnittlich in der normalen Grenze sich haltende Werte, so daß Laache zu dem bemerkenswerten Ausspruche kam: daß „Phthise an und für sich in den meisten Fällen keinen Anlaß zu bedeutender Anämie gibt.“ In demselben Sinne äußert sich Cabot, „daß reine Tuberkulose, wo auch ihr Sitz sein mag, geringen oder keinen Einfluß auf das Blut hat.“

Ebenfalls innerhalb des Normalen sich haltende Zahlen für rote Blutkörperchen und Hämoglobin fand Oppenheimer und für den Hämoglobingehalt allein Gnezda und Barbazzi, während Leichtenstern und Fenoglio zumeist eine Verminderung desselben fanden. Neubert konstatierte bei der Hälfte seiner untersuchten Phthisiker mehr oder weniger herabgesetzte Zahlen der roten Blutkörperchen, in

drei Fällen Vermehrung derselben, welche sich nach Dehio durch Wasserverlust infolge Schwitzens erklärt.

Reinert gelangte zu dem Resultat, daß selbst bei hochgradig abgemagerten und heruntergekommenen Schwindsüchtigen eine annähernd normale Menge von Hämoglobin und roten Blutkörperchen vorgefunden wird, und ähnlich sprechen sich in ihren hämatologischen Büchern Ewing und Da Costa aus. Stevens gibt ebenfalls an, daß die Zahl der Erythrocyten höher ist, als man nach dem anämischen Aussehen der Phthisiker vermuten sollte.

Nach v. Noorden pflegt bei Lungentuberkulose die Blutkonzentration in der Regel nicht wesentlich abzunehmen; eine Abnahme der Blutscheiben und des Hämoglobins um 20% wird selten überschritten, wenn nicht Komplikationen wie starke Blutverluste, Eiterungen, amyloide Degeneration sich hinzugesellen.

Über die Trockensubstanz des Blutes Tuberkulöser finden sich Angaben bei Stintzing, welcher erhebliche Herabsetzungen derselben konstatierte.

Das spez. Gewicht fand Devoto in acht Fällen zwischen 1050 und 1054, Schmaltz in einem Falle von Lungenphthise 1036 und ebenfalls stark herabgesetzt Peiper, während Sophie Scholkoff verschiedene Werte und Hammerschlag nur dann Herabsetzung des spez. Gewichts konstatierte, wenn die Krankheit zu Kachexie höheren Grades geführt hatte.

Neuere Untersuchungen von Swan, Terchetti, Ullom und Craig bestätigen im wesentlichen diese früheren Befunde.

Über tuberkulöse Knochenerkrankungen sind Untersuchungen von Laker vorhanden, welcher hierbei mit dem Hämometer erhebliche Herabsetzungen des Hämoglobingehaltes feststellte.

Das morphologische Verhalten der roten Blutzellen ist nach allen fremden und eigenen Beobachtungen bei unkomplizierter Tuberkulose wenig verändert, es finden sich selten Poikilocyten und Änderungen im färberischen Verhalten. Das Auftreten gekörnter Erythrocyten gehört bei reiner Tuberkulose zu den Seltenheiten, ist dagegen bei Komplikationen häufig.

Leukocyten. Über das Verhalten der Leukocyten liegen ältere Beobachtungen von Nasse und Samuel vor, welche Vermehrung der weißen Blutkörperchen bei Tuberkulose konstatierten. Ebenso fanden Sörensen und Halla Leukocytose, und zwar stellte letzterer fest, daß sich die Leukocytose nur bei fortschreitender Tuberkulose entwickele, ohne daß sie in bestimmter Weise durch die Temperatur beeinflußt würde. Auch Reinert fand Leukocytose bei Schwindsüchtigen, und Rieder konnte bei vorgeschrittener, besonders fieberhafter Tuber-

kulose durchschnittlich leichte Leukocytose konstatieren, im Gegensatz zu frischer Tuberkulose, bei welcher keine Vermehrung der weißen Blutkörperchen vorhanden war.

Neubert und v. Limbeck fanden im ersten Stadium der Lungentuberkulose, wenn noch keine Kavernenerscheinungen vorlagen, normale Leukocytenzahlen, meine eigenen und Strauers Untersuchungen ergaben auch hier gelegentliches Auftreten von Leukocytose, was von Strauß und Rohnstein bestätigt wird.

Im Stadium der Kavernenbildung besteht meist, jedoch nicht immer eine leichte Leukocytose.

Diese früheren Angaben sind durch neuere Untersuchungen von Türk, Swan, Stevens, Ullom und Craig, Arneth, Simon und Spillmann im wesentlichen bestätigt, und dahin vervollständigt worden, daß bei akuter Miliartuberkulose sowohl Leukocytosen (Türk) wie auch Hypoleukocytosen (Arneth) vorkommen, daß bei der unkomplizierten chronischen Lungentuberkulose entweder normale oder leicht erhöhte Werte der Leukocyten angetroffen werden, während bei Komplikationen, wie Haemoptoe und eitriger Kaverneninfektion höhere Werte beobachtet werden.

Die Vermehrung betrifft nach übereinstimmenden Angaben der Autoren vorwiegend die neutrophilen Zellen. Arneth fand im Verfolg seiner, auf S. 169 erwähnten Anschauungen sowohl bei akuter wie bei chronischer Tuberkulose eine ausgesprochene „Verschlechterung des neutrophilen Blutbildes“ d. h. Prävalieren der einfach gekernten Neutrophilen. Die weitgehenden Schlüsse, welche dieser Autor hieraus zieht, müssen im Original studiert werden.

Der innere Widerspruch, welcher in den erwähnten normalen Befunden bei den Blutuntersuchungen gegenüber dem ausgesprochenen anämischen Aussehen der Tuberkulösen liegt und die Überzeugung, daß bei einer so wechselvollen, symptomreichen Krankheit, wie der Phthise ein einheitlicher Blutbefund kaum zu erwarten ist, haben mich (Literatur 1) vor Jahren veranlaßt, im Verein mit O. Strauer an verschiedenartigen Tuberkulösen eingehende Untersuchungen auszuführen, welche, kurz zusammengefaßt, folgendes ergeben haben:

Auch bei unseren Untersuchuugen differierten die Zahlen, bei den einzelnen Patienten sehr erheblich, so daß sich sogleich ergab, daß man nicht schlechthin von dem Blute bei Tuberkulose sprechen kann, sondern suchen muß, die Blutbeschaffenheit in den verschiedenen Stadien dieser so überaus wechselvollen Krankheit gesondert zu ermitteln.

Wenn wir zunächst alle Komplikationen der chronischen Lungentuberkulose außer acht lassen, so treten drei Phasen der Blutbeschaffenheit hervor, welche sich deutlich voneinander scheiden lassen.

In der ersten Phase findet man in der Regel im Blute die ausgesprochenen Zeichen der Anämie, nämlich eine Herabsetzung der Zahl der Blutkörperchen, die der weißen Blutkörperchen unregelmäßig, die Trockensubstanz des Blutes und des Serum herabgesetzt, ebenso das spez. Gewicht des Blutes.

Diese Phase findet sich als Regel bei beginnender Spitzenaffektion, wenn noch keine Kavernensymptome vorhanden sind, und steht meist durchaus in Übereinstimmung mit der schon an der äußeren Haut wahrnehmbaren Blässe, ohne daß dabei eine nennenswerte Abmagerung zu bestehen braucht.

Ein mittelwertiges Beispiel liefert die 24jährige W., die vor zwei Jahren einmal Bluthusten, später trocknen Husten gehabt hat. Dieselbe ist blaß, zeigt eine Schallabschwächung über der einen Lungenspitze mit vereinzelten Rasselgeräuschen. Sputum nicht produziert, kein Fieber, keine Schweiße.

Das Blut enthält:

rote Blutkörperchen	4,2 Mill.
weiße Blutkörperchen	6000
Gesamttrockensubstanz des Blutes	18,66 %
Gesamttrockensubstanz des Serum	9,70 %
spez. Gewicht	1050,0

Bei kräftigen Personen ohne äußere Blässe findet man in diesem Stadium der Lungentuberkulose normale Werte.

Die zweite Gruppe bilden sodann alle die Schwindsüchtigen, deren Krankheit chronisch ohne besondere Komplikationen mit der Bildung von Kavernen verläuft, und bei denen Fieber gar nicht oder nur in geringem Grade besteht.

Alle diese Kranken, welche fast ausnahmslos hochgradige Blässe der Haut und mehr oder weniger starke Abmagerung zeigen, bieten nun den auffälligsten Befund dar, indem ihre Blutbeschaffenheit nur wenig, oft überhaupt gar nicht von der normalen Zusammensetzung abweicht.

Findet man in diesen Stadien schwere anämische Veränderungen im Blute, so liegt meist, wie E. Wolff neuerdings auf meiner Abteilung gefunden hat, eine intestinale Intoxikation infolge von Anazidität des Magens vor, die sich oft sehr gut therapeutisch heben läßt.

Die Zahl der roten Blutkörperchen ist mit geringen Schwankungen annähernd normal, manchmal sogar in der Raumeinheit vermehrt, die der weißen meist zwischen 5- und 10000 im Kubikmillimeter. Die Trockensubstanz des Blutes, wie auch des Serum kann bei völlig nor-

malen Zahlen der Blutkörperchen etwas vermindert sein, häufig zeigt aber auch sie die normalen Durchschnittswerte, ja noch darüber hinaus. Das spez. Gewicht ist meist etwas höher, als es dem Gehalt an Trockensubstanz entspricht. Ein Beispiel aus dieser Gruppe zeigt folgende Zahlen:

S., 20jähriger, kräftig gebauter Mann mit Kavernensymptomen über der linken Lungenspitze, Tuberkelbazillen im Auswurf, sehr blaß, fieberfrei, ohne Schweiße.

Zahl der roten Blutkörperchen	5,5 Mill.
Zahl der weißen Blutkörperchen	1000
Trockensubstanz des Blutes	21,09 %
Trockensubstanz des Serum	9,40 %
Spez. Gewicht	1053,0

Als dritte Phase sind sodann die Stadien zu bezeichnen, in welchen sich zu der Lungentuberkulose stärkere remittierende oder intermittierende Fieber hinzugesellen, und zwar besonders jene Fieber, die man seit alters als hektische bezeichnet, und von denen man neuerdings annehmen zu müssen glaubt, daß sie unabhängig von den eigentlichen tuberkulösen Zerstörungen durch die Fiebererreger in den Kavernen hervorgerufen werden, wohingegen leichte Fieberbewegungen, wie sie auch bei Kranken der zweiten Gruppe zum Teil vorhanden waren, nach Strümpells Auffassung, der ich mich durchaus anschließe, durch den tuberkulösen Prozeß allein ohne Sekundärinfektion hervorgerufen werden können.

In diesen Stadien trifft man stets eine allgemeine Verschlechterung der Blutmischung an, die roten Blutkörperchen sind stark vermindert, die weißen häufig vermehrt, die Trockensubstanz des Blutes und des Serum sind herabgesetzt, und dementsprechend ist das spez. Gewicht gesunken. Alle diese Werte gehen meist progressiv mit der Dauer des Fiebers herunter und können sub finem vitae öfters sehr geringe Zahlen aufweisen, falls nicht besondere Komplikationen eine Eindickung des Blutes bewirken.

Es zeigte Th., 20jähriges Mädchen, mit Infiltration beider Lungenspitzen, Tuberkelbazillen im Sputum und starker Blässe, anfänglich fast ganz fieberfrei:

Zahl der roten Blutkörperchen	4,25 Mill.
Zahl der weißen Blutkörperchen	2500
Trockensubstanz des Blutes	20,80 %
Trockensubstanz des Serum	10,28 %

und nach achttägigem hektischem Fieber:

Zahl der roten Blutkörperchen	3,00 Mill.
Zahl der weißen Blutkörperchen	6000
Trockensubstanz des Blutes	19,70 %
Trockensubstanz des Serum	10,07 %

Noch stärkere Veränderungen als diese letzte Phase im Verlaufe der chronischen Lungentuberkulose bietet das Blut bei den akuten

Formen, die mit hohem Fieber und schnellem Zerfall des Lungengewebes einhergehen und eine Herabsetzung aller der erwähnten Zahlen und Werte, manchmal bis zu ganz abnorm niedrigen Ziffern aufweisen.

So zeigte z. B. die 34jährige Patientin D., an florider Lungentuberkulose mit hohem Fieber bei starken Remissionen leidend:

Zahl der roten Blutkörperchen	0,7 Mill.
Zahl der weißen Blutkörperchen	6000
Trockensubstanz des Blutes	14,43 %
Trockensubstanz des Serum	6,84 %
Spez. Gewicht	1032,0

Gesondert von allen diesen Gruppen müssen endlich die Blutbefunde bei den Schwindsüchtigen mit Komplikationen behandelt werden, von denen ich hier folgende erwähnen will:

Hämoptoe bedingt je nach dem Grade ihrer Stärke eine Herabsetzung der Zahl der roten Blutkörperchen und Verminderung der Trockensubstanz des Blutes und des Serum. Kehlkopftuberkulose kann bei Stenosenbildung zur Eindickung des Blutes infolge von Stauung im venösen Gebiete führen und daher die erwähnten Werte erhöhen.

Bei amyloider Degeneration innerer Organe scheint immer eine erhebliche Verschlechterung der Blutmischung einzutreten.

Bei Komplikation mit Diabetes mellitus konstatierten wir Eindickung des Blutes.

Kurz zusammengefaßt zeigt sich also bei chronischer Lungentuberkulose im ersten Beginn der Erkrankung im Blute eine Verminderung der roten Blutkörperchen und der Trockensubstanz, im zweiten Stadium dagegen, trotz bestehender hochgradiger Blässe und Abmagerung, trotz nachweisbarer Kavernen annähernd normale, manchmal übernormale Zahlen der roten Blutkörperchen mit normalen, in einigen Fällen mäßig herabgesetzten Werten für die Trockensubstanz. Bei vorgeschrittener Phthise, zu der sich Fieber stärkeren Grades hinzugesellt hat, ganz besonders bei den akuten Formen entzündlicher Lungentuberkulose, finden sich für alle erwähnten Bestandteile des Blutes niedrige Werte.

Diese Verhältnisse der Blutmischung, welche in Hinsicht auf die normalen Werte im zweiten Stadium paradox erscheinen, glaube ich in folgender Weise erklären zu dürfen. Zunächst kann wohl kein Zweifel darüber sein, daß Phthisiker im allgemeinen, und besonders solche in vorgeschrittenen Stadien, hochgradig anämisch sind. Zeigt uns doch jede Sektion die Verarmung der Organe an Blut in deutlichster Weise. Wenn trotzdem in gewissen Stadien der Erkrankung der einzelne

Blutstropfen eine durchaus normale Zusammensetzung zeigt, so geht hieraus hervor, daß das Blut in seinem Gesamtvolumen reduziert und eingeengt sein muß, eine Tatsache, die auch durch die ungemein enge Beschaffenheit der oberflächlichen Blutgefäße, besonders der Venen, deren Kapazität dadurch beträchtlich herabgesetzt ist, bewiesen wird.

Wir haben somit im vorgeschrittenen Stadium der Phthise häufig ohne Zweifel einen Zustand von Oligaemia vera, Verminderung der Gesamtblutmenge, vor uns, wobei die Zusammensetzung des Blutes in der Raumeinheit durchaus normal sein kann. Durch diese Zusammensetzung erklärt es sich, daß, wo die Färbekraft des Blutes in den oberflächlichen Gefäßen der durchsichtigen Schleimhäute zur Wirkung kommt, man häufig eine frischrote Färbung, gegenüber der allgemeinen Hautblässe konstatiert.

Die nächstliegende Erklärung für diese Einengung der ganzen Blutmenge ist die, daß durch profuse Sekretionen, ganz besonders des Schweißes, in manchen Fällen des Bronchialsekrets oder diarrhoische Entleerungen, das Blut eine Eindickung erfahren hat; und diese Erklärung wird in der Tat von manchen Autoren als vollständig ausreichend angesehen.

Ohne nun zu bestreiten, daß diese Verhältnisse in der Tat bei manchen Phthisikern die Blutmischung beeinflussen, glaube ich doch gezeigt zu haben, daß dieselben keineswegs für die große Menge der Phthisiker in der erwähnten zweiten Phase dieser Krankheit zutreffen, daß sich vielmehr die normale Blutbeschaffenheit auch bei solchen Phthisikern nachweisen läßt, die nicht im geringsten schwitzen und auch sonst keinerlei abnorme Sekretionen aufweisen. Ja, man kann sogar sagen, daß besonders stark schwitzende Phthisiker infolge des meist dabei bestehenden hohen Fiebers immer eine Herabsetzung der Bestandteile des Blutes zeigen. Ich glaube vielmehr, daß die Blutmischung der Phthisiker in einer eigentümlichen Weise beeinflußt wird, für welche die Wirkungsweise des Tuberkulin ein Analogon bietet. Für dieses Extrakt aus den Stoffwechselprodukten der Tuberkelbazillen ist zuerst von Gärtner und Römer und später von mir (2) nachgewiesen worden, daß es einen lymphtreibenden Einfluß im Blute ausübt, wie es Heidenhain in seiner bekannten Arbeit über lymphtreibende Mittel vom Krebsmuskelextrakt u. a. gezeigt hat, daß nämlich durch das Tuberkulin ein Übertritt von Flüssigkeit aus dem Blute in die Gewebe hervorgerufen wird.

Im Anschluß an diese Beobachtungen habe ich Extrakte aus käsig-pneumonischen und käsig-peribronchitischen Massen tuberkulöser Lungen gehörig zerkleinert, nach der Methode von

Heidenhain extrahiert und bei Injektionen deutliche gleichartige lymphtreibende Wirkungen konstatiert wie bei Injektionen von Tuberkulin. Es zeigt sich bei allen diesen Versuchen, daß das Extrakt aus tuberkulösen Massen menschlicher Lungen eine deutliche blut eindickende Wirkung besitzt, infolge deren das spez. Gewicht des Blutes steigt und die Trockensubstanz sowohl des ganzen Blutes wie auch des Serum allein zunimmt. Diese Verhältnisse erklären meines Erachtens in der natürlichsten Weise die auffälligen Blutbefunde bei Kranken mit vorgeschrittener Lungenphthise; denn in diesem Stadium sind die Bedingungen für die Resorption tuberkulöser Zerfallsprodukte besonders günstig, während im Beginne der Erkrankung dieser Einfluß auf das Blut fortfällt und die Zeichen der Anämie daher auch im einzelnen Blutströpfchen deutlich ausgesprochen sind.

Die starke Herabsetzung der Blutmischung bei hektischen Fieberzuständen erklärt sich aus der Einwirkung der Stoffwechselprodukte der eitererregenden Bakterien, welche nach der heute gültigen Anschauung bei der Entstehung dieser Fieberverhältnisse die wichtigste Rolle spielen. (Vgl. hierüber S. 701).

Bakteriologische Befunde. Von einzelnen Autoren, wie Weichselbaum, Meisels, Lustig, Sticker, Rütimeyer u. a. sind in Deckgläschenpräparaten vom Blute Tuberkulöser mit einer der gewöhnlichen Färbemethoden Tuberkelbazillen nachgewiesen worden, doch stehen diese Befunde sehr vereinzelt da und müssen in Rücksicht auf die bekannten Schwierigkeiten derartiger Blutfärbungen mit Vorsicht aufgenommen werden.

Wie leicht hier Irrtümer vorkommen können, z. B. durch die Anwendung bereits gebrauchter und nicht vollkommen gereinigter Deckgläschen, zeigen die bekannten Angaben von Liebmann über den vermeintlichen Befund von Tuberkelbazillen im Blute bei der Tuberkulinbehandlung.

Eitererregende Streptokokken, welche bei kavernöser Phthise aus den infizierten Höhlen stammten, konnten von Pasquale und Petruschky relativ häufig im Blute der Leiche, beim Lebenden jedoch von letzterem Autor nur einmal unter acht Fällen nachgewiesen werden.

Irgend eine wesentliche Bedeutung kommt diesen bakteriologischen Blutbefunden bei Tuberkulösen für klinisch-diagnostische Zwecke bisher noch nicht zu. Ob sich das von Krönig empfohlene Verfahren, das Blut zu zentrifugieren und das Sediment auf Tuberkelbazillen zu untersuchen, bei zweifelhaften Fällen von Miliartuberkulose als brauchbar erweisen wird, müssen weitere Untersuchungen lehren.

Canon erwähnt in seinem mehrfach zitierten neuesten Sammelwerke über die Bakteriologie des Blutes überhaupt nichts von Tuberkelbazillennachweis im Blute.

Bergeron gibt an, daß bei Überimpfung von Blut Tuberkulöser auf Tiere äußerst selten positive Erfolge auftreten.

Literatur.

Arneth. Die Lungenschwindsucht. Leipzig 1905. (Monogr.) — Münch. med. Wochenschrift. 1905. Nr. 12.

Barbazzi. Centralbl. f. d. med. Wissensch. 1887. Nr. 35.

Becquerel u. Rodier. Erlangen 1845. S. 104.
Bergeron. La presse médicale. 1905. 1 Mars.
Cabot. Clinical examination of the blood. 1898. S. 254.
Da Costa. Clinical haematology. 1901. S. 237.
Dehio. Petersb. med. Wochenschr. 1891. Nr. 1.
Devoto. Prager Zeitschr. Bd. XI. S. 176.
Einhorn. Dissert. Berlin 1884.
Ewing. Clinic. pathol. of the blood. 1903. S. 343.
Fenoglio, J. Über die Wirkungen einiger Arzeneien auf den Hb-Gehalt des Blutes. Österr. med. Jahrb. H. 4. S. 635. 1882.
Gärtner u. Roemer. Wien. klin. Wochenschr. 1892. Nr. 2.
Gnezda. Über Hämoglobinometrie. Dissert. Berlin 1886.
Grawitz, E. 1. Über die Anämien bei Lungentuberkulose u. Carcinose. Dt. med. Wochenschr. 1893. Nr. 51. — 2. Klinisch-experimentelle Blutunters. Zeitschr. f. klin. Med. Bd. 21. H. 5/6.
Halla. Zit. bei Rieder.
Hammerschlag. Zeitschr. f. klin. Med. Bd. 21. 1892. H. 5/6. S. 475.
Jakowski. Beitrag zur Frage über die sog. Mischinfektion der Phthisiker. Blutuntersuchungen usw. Centralbl. f. Bakt. u. Parasit. Bd. 14. 1893. Nr. 23. S. 762.
Krönig. Verhandl. d. Vereins f. inn. Med. 1894. (Dt. med. Wochenschr.)
Laache. Die Anämie. 1883. S. 63.
Laker, O. Bestimmungen über d. Hb-Gehalt d. Blutes mittels des v. Fleischlschen Hämometers. Wien. klin. Wochenschr. 1886. Nr. 18. 19. 25—28.
Liebmann. Berl. klin. Wochenschr. 1891. S. 393. (Vgl. Kossel. Ibid. S. 302.)
v. Limbeck. Klin. Pathol. d. Blutes. 1896.
Lustig. Wien. med. Wochenschr. 1884.
Malassez. Recherches sur la richesse du sang en globules rouges chez les tuberculeux. Progrès méd. 1874. S. 38.
Meisels. Wien. med. Wochenschr. 1884.
Nasse. Zit. bei Rieder.
Neubert, G. Unters. des Blutes bei der, die Phthisis pulm. und das Karzinom begleitenden Anämie. Dissert. Dorpat 1889.
v. Noorden. Lehrb. d. Pathol. d. Stoffwechsels. S. 200.
Oppenheimer. Dt. med. Wochenschr. 1889. Nr. 42—44.
Pasquale. Zieglers Beiträge. Bd. XII. 1893. H. 3.
Peiper. Centralbl. f klin. Med. 1891. S. 217.
Petruschky. 1. Tuberkulose und Septikämie. Dt. med. Wochenschr. 1893. Nr. 14. — 2. Untersuch. über Infektion mit pyogenen Kokken. Zeitschr. f. Hygiene. Bd. XVII. 1894. S. 59.
Reinert. Zählung der Blutkörperchen. 1891.
Rieder. Leukocytose. S. 153.
Rütimeyer. Centralbl. f. klin. Med. Bd. VI. 1885.
Samuel. Zit. bei Rieder.
Schmaltz. Dt. Arch. f. klin. Med. Bd. 47. S. 145.
Scholkoff, S. Zur Kenntnis des spez. Gew. des Blutes unter physiol. u. pathol. Verhältnissen. Dissert. Bern 1892.
Stevens. Quantitative changes in the blood in pulm. tubercul. Med. Record. 1902. July 26.
Simon et Spillmann. Compt. rend. de la Soc. de biol. T. 59. 1906. S. 227.

Sticker. Centralbl. f. klin. Med. Bd. VI. 1885.
Stintzing. Verhandl. d. Kongr. f. inn. Med. 1893.
Straner. Systematische Blutuntersuchungen bei Schwindsüchtigen u. Krebskranken. Dissert. Greifswald 1893. — Zeitschr. f. klin. Med. 1893.
Strauß u. Rohnstein s. S. 705.
Strümpell. Münch. med. Wochenschr. 1892. S. 50.
Torchetti. Gazz. degl. osped. e delle cliniche. 1904. Nr. 165.
Türk s. S. 684.
Ullom and Craig. Amer. Journ. of med. sc. Sept. 1905.
Weichselbaum. Wien. med. Wochenschr. 1884.

7. Syphilis.

Rote Blutkörperchen. Der Einfluß, welchen das syphilitische Virus bei seiner Ausbreitung im menschlichen Körper auf das Blut ausübt, ist in vielen Fällen schon in dem Äußeren der Kranken ausgeprägt, welche — besonders wenn es sich um Frauen handelt — eine allgemeine Blässe und auch sonstige anämische Zeichen darbieten, so daß man geradezu von einer „syphilitischen Chlorose“ spricht. Man findet aber andererseits, besonders unter Männern, nicht wenige, welche in ihrem Äußeren nichts von anämisierenden Einflüssen der syphilitischen Infektion verraten, vielmehr ihre habituelle Hautfärbung in unveränderter Weise bewahren.

Diese Verhältnisse haben naturgemäß zahlreiche Ärzte, welche über ein größeres Krankenmaterial von Syphilitischen geboten, veranlaßt, durch Untersuchungen des Blutes einen tieferen Einblick in die Wirkungsweise des syphilitischen Giftes auf die Körpersäfte zu versuchen, indes begegnen wir bei den teilweise sich direkt widersprechenden Ansichten der einzelnen Autoren einem Umstande, welchen ich schon mehrfach erwähnt habe, daß nämlich die Zahlen der Blutanalysen oft ohne jede individuelle Berücksichtigung des einzelnen Falles summarisch veröffentlich sind, so daß man höchstens aus eingestreuten Bemerkungen einen unsicheren Anhaltspunkt über die allgemeine Konstitution der untersuchten Kranken gewinnt. Nimmt man an, daß die syphilitische Infektion einen gewissen schädigenden Einfluß auf die Zusammensetzung des Blutes ausübt, so ist von vornherein klar, daß sich diese Schädigung bei einer in schlechter Wohnung und Verpflegung lebenden Prostituierten in viel stärkerem Maße ausprägen wird, als bei einem jungen, robusten, gut genährten Manne.

Über das Verhalten der roten Blutkörperchen unter dem Einflusse der syphilitischen Erkrankung rühren die ersten exakten Untersuchungen von Grassi und Wilbuscewicz her, von welchen der letztere im Beginne des syphilitischen Prozesses eine Verminderung der Zahl der roten Blutkörperchen konstatierte, welche von einer Vermehrung unter dem Einflusse der Quecksilberbehandlung gefolgt war, ein Resultat, welches mit einigen Modifikationen von den meisten

Autoren bestätigt wurde. Auch Keyes, Laache, Malassez, Gaillard, Anz und Lezius fanden Abnahme der Zahl der roten Blutkörperchen unter dem Einflusse der syphilitischen Erkrankung, während Sörensen dieselbe nicht konstatieren konnte.

Von den späteren Untersuchern fand Biegański, daß sich die Zahl der roten Blutkörperchen unter der Wirkung des Syphilisgiftes lange Zeit hindurch nicht verändert, indes muß hierbei bemerkt werden, daß es sich bei diesem Autor fast durchweg um Fälle mit frischer Infektion handelte, welche auch äußerlich keine Zeichen von Anämie darboten. Neumann und Konried geben an, daß sich zur Zeit des Primäraffektes keine Abnahme der Zahl der roten Blutkörperchen nachweisen läßt, daß sich dieselben dagegen bei der konstitutionellen Syphilis bis um ein Drittel der Normalzahl vermindern. Im sekundären Stadium waren konstant Verminderungen der Zahl der roten Blutkörperchen vorhanden, die im tertiären Stadium weniger deutlich ausgeprägt waren. Unter dem Einflusse der Quecksilberbehandlung sahen auch diese Autoren die Zahlen der Erythrocyten wieder bis zur Norm steigen.

Stonkowenkoff beobachtete, daß schon im Inkubationsstadium, oft ziemlich lange vor dem Ausbruch des Exanthems, eine Abnahme der Zahl der roten Blutkörperchen eintrat, besonders in den Fällen, bei welchen fieberhafte Temperatursteigerungen vorhanden waren. Diese Verschlechterung der Blutmischung steigerte sich beim Ausbruch des Exanthems, ebenso bei jedem Recidiv, während sie unter dem Einflusse der Quecksilberbehandlung schnell rückgängig wurde.

Loos konstatierte bei hereditär syphilitischen Kindern eine starke Abnahme der Zahl der roten Blutkörperchen, Schiff fand bei Säuglingen erst nach dem Schwinden syphilitischer Erscheinungen Herabsetzung dieser Zahlen. Bemerkenswert sind bei den Untersuchungen von Loos die zahlreichen Befunde von Megalo- und Mikrocyten und auch von kernhaltigen roten Blutkörperchen, welche bisweilen in ganz außerordentlicher Menge auftraten. Unzweifelhaft handelte es sich bei diesen Kindern um Formen schwerster Anämie, und Loos gibt selbst an, daß dieselbe mitunter zur unmittelbaren Todesursache für die Kinder wurde.

Morphologische Veränderungen an den roten Blutkörperchen gehören nicht zum Bilde unkomplizierter Syphilis, wie ich aus eigener Erfahrung berichten kann, vielmehr fanden Hamel (s. Lit.) und Bruns bei zahlreichen Untersuchungen auf meiner Abteilung für Syphilitische völlig normale Verhältnisse der roten Zellen und niemals körnige Degeneration.

Hämoglobin und Eiweißgehalt. Fast alle bisher aufgeführten Autoren haben auch Messungen mit dem Fleischlschen Hämometer ausgeführt, andere haben den Eisengehalt und wieder andere den Eiweißgehalt des Blutes untersucht und dabei zum Teil direkt entgegen-

gesetzte Resultate erhalten. Neumann und Konried geben an, daß der Hb-Gehalt schon im Stadium des Primäraffektes um 15—30% verringert sei, daß diese Abnahme sich bei älteren unbehandelt gebliebenen Fällen sekundärer Syphilis bis auf 45—75% steigere, und daß für die Spätformen der tertiären Lues der niedrige Hb-Gehalt geradezu charakteristisch sei.

Ausführliche Resultate publizierte Justus im Jahre 1895, welche sich in Kürze folgendermaßen darstellen:

1. Die Syphilis führt zu einer Verminderung des Hämoglobingehaltes des Blutes; diese Verminderung bleibt, der Schwere der Erkrankung gemäß, verschieden lange bestehen und verschwindet im Laufe der Zeit mit dem spontanen Rückgange der Syphilissymptome.

2. Unter dem Einflusse des dem Organismus einverleibten Quecksilbers sinkt das schon herabgesetzte Prozentverhältnis noch um 10 bis 12 Grad nach Fleischl.

3. Dieses Sinken hört später bei fortgesetzter Behandlung, je nach der Intensität der Krankheit, langsamer oder schneller auf, bis schließlich der Hämoglobingehalt eine weit höhere Zahl erreicht, als er zu Beginn der Behandlung hatte.

4. Mit der Zunahme des Hämoglobingehaltes schwinden die sichtbaren Symptome der Lues.

5. Diese auf Quecksilber erfolgende Hämoglobinreaktion findet man nur bei Kranken mit florider Lues, nie aber bei gesunden oder an einer anderen Krankheit leidenden Individuen.

Auch Gaillard und Lezius fanden bei Fällen von nicht behandelter Syphilis im Beginne sekundärer Erscheinungen starken Abfall des Hämoglobin, welches mit der Rückbildung des Krankheitsprozesses wieder zunahm, und ebenso fand Graßmann bei fast allen im sekundären Stadium stehenden Syphilitischen mehr oder minder beträchtliche Herabsetzungen des Hb-Gehaltes.

Den Eisengehalt des Blutes Syphilitischer haben Oppenheim und Löwenbach mit dem Jollesschen Ferrometer bestimmt und gefunden, daß Hb und Fe bei konstitutioneller Lues vor der Behandlung verändert sind, daß eine gesetzmäßige Beeinflussung des Hb durch Quecksilber nicht besteht, und daß Fe resp. Hb im Serum nicht nachgewiesen werden kann.

Während Leichtenstern eine Verminderung des Hb-Gehaltes infolge von Quecksilberkuren sah, berichteten Selenew, Wilbuscewicz u. a. über erhebliche Vermehrungen des Hb hiernach.

Neuere Bestimmungen des Eiweißgehalts (Gasvolumetrie des Stickstoffes nach Jolles) durch Jolles und Oppenheim ergaben, daß im ersten Stadium der Syphilis der Eiweißgehalt des Blutes nicht wesentlich

verändert ist, daß auch im sekundären Stadium keine Änderungen eintreten, und daß die Quecksilberbehandlung auf die Größe der Eiweißmenge keinen Einfluß ausübt. Im gleichen Sinne berichtet Feuerstein über die Wirkungsweise des Quecksilbers auf das Hämoglobin, welche sich durchaus nicht gesetzmäßig auf diese Kuren hin ändert. Auch dieser Autor hält die oben zitierten Resultate von Justus für irrig.

Wie man sieht, sind die beiden Kardinalfragen, 1. ob die Syphilis ein blutkörperchenzerstörendes Gift produziert, und 2. ob durch Quecksilber diese Wirkung, wie Justus annimmt, zuerst gesteigert, später aber aufgehoben wird, bis heute nicht einwandsfrei beantwortet. Auch interessante Untersuchungen von Samberger über das Auftreten von Icterus bei Syphilis und Quecksilberkuren, welche in gewissem Sinne für die Auffassung von Justus sprechen, sind, wie der Autor selbst zugibt, nicht eindeutig.

Leukocyten. Eine Vermehrung der Leukocyten wird bei den meisten Fällen von Lues beobachtet. Sie zog bereits die Aufmerksamkeit von Virchow auf sich, welcher annahm, daß die Leukocytose gerade in jenen Fällen von Syphilis ausgebildet sei, in welchen die Lymphdrüsen in großer Ausdehnung erkrankt seien. Virchow war der Ansicht, daß, sobald infolge fettiger Metamorphose in den Drüsen die Zufuhr von Leukocyten zum Blute aufhöre, sich jene Form von Oligämie entwickle, welche man syphilitische Chlorose nennt.

Wilbuscewicz fand, daß unter dem Einflusse des Syphilisgiftes mit der Abnahme der Erythrocyten eine Zunahme der Leukocyten eintrat, und ähnlich äußerte sich Biegański, welcher besonders eine Zunahme der Lymphocyten fand, ferner Stonkowenkoff, welcher eine Steigerung der Leukocytenzahl auch bei jedem Recidiv beobachtete, und Neumann und Konried, welche ein Ansteigen der Leukocyten parallel mit dem Absinken der roten Blutkörperchen und umgekehrt konstatierten.

Loos fand bei hereditär syphilitischen Kindern fast konstant sehr hohe Zahlen für die Leukocyten und unter diesen auch Myelocyten, welche ebenso wie die oben erwähnten Megalocyten und kernhaltigen roten Blutkörperchen mit großer Wahrscheinlichkeit auf ein starkes Ergriffensein der Knochen hindeuten, die ja bei den syphilitischen Erkrankungen Neugeborener eine wichtige Rolle spielen.

Während Rille ebensowohl eine Vermehrung der Lymphocyten, wie der eosinophilen Zellen und in einigen Fällen schwerer syphilitischer Anämie auch bei Erwachsenen Myelocyten fand, ermittelte Lezius ein normales relatives Verhältnis zwischen weißen und roten Blutzellen und konnte speziell auch keine Vermehrung der Lymphocyten beobach-

ten, welche man nach Virchows Anschauungen über Drüsenreizungen doch vorzugsweise im Blute erwarten müßte.

Diese letztere Angabe läßt sich indes nicht aufrecht erhalten, denn Becker beobachtete besonders bei jugendlichen Individuen im Stadium der sekundären Lymphdrüsenschwellung oft ausgesprochene Lymphocytose, und ich kann diese Angabe auf Grund eigener Erfahrungen nur bestätigen.

Das Blutserum fand ich in schweren Fällen in seiner Gesamtmenge der Blutkörperchenmasse gegenüber vermehrt und dabei in seinem spez. Gewicht erhöht, so daß auch hieraus auf eine Verringerung des Hb-Gehaltes im ganzen geschlossen werden kann.

Die Spirochaeta pallida (Schaudinn-Hoffmann) wurde von Reckzeh auch im Blute nachgewiesen.

Literatur.

Anz. Über die morphol. Veränderungen des Blutes bei Syphilis. (Russisch.) Ref. Virch.-Hirschs Arch. 1892. II. S. 537.

Biegański. Über die Veränderungen des Blutes unter dem Einfluß von Syphilis u. pharmakol. Gaben von Quecksilberpräparaten. Arch. f. Dermatol. u. Syphilis. 1892. S. 43.

Feuerstein. Arch. f. Dermat. u. Syph. Bd. 67. 1903. S. 363.

Gaillard. De l'action du mercure sur le sang chez les syphilitiques et les anémiques. Gaz. des hôp. 1885. Nr. 74.

Grassi. L'union médic. 1857.

Graßmann. Dt. Arch. f. klin. Med. Bd. 69. 1901. S. 290.

Hamel. Dt. Arch. f. klin. Med. Bd. 67. 1900. S. 357.

Jolles u. Oppenheim. Zeitschr. f. Heilk. Bd. 24. 1903.

Justus. Über durch Syphilis verursachte Blutveränderungen. Gesellsch. d. Ärzte in Budapest. Ref. in Allg. med. Central-Zeitg. 1894. S. 140 und Virch. Arch. Bd. 140. 1895.

Keyes. The effect of small doses of Mercury in modifying the number of the red corpusc. in Syphilis. The Amer. Journ. of the med. sc. 1876.

Kozlowski. Arch. f. Detmat. u. Syph. 1896. S. 465.

Laache. Die Anämie. 1883.

Leichtenstern. Über den Hb-Gehalt usw. 1878.

Lezius. Blutveränderungen bei d. Anämie der Syphilitischen. Dissert. Dorpat 1889.

Liégeois. Gaz. des hôpiteaux. 1869.

Loos. Die Anämie bei hereditärer Syphilis. Wien. klin. Wochenschr. 1892. Nr. 291.

Malassez. Arch. de phys. norm. et pathol. 1886.

Neumann u. Konried. Eine Studie über die Veränderungen des Blutes infolge des syphil. Prozesses. Wien. klin. Wochenschr. 1893. Nr. 19.

Oppenheim u. Löwenbach. Blutunters. bei konstitut. Syphilis unter dem Einflusse der Hg-Therapie. Dt. Arch. f. klin. Med. Bd. 71. 1902. S. 425.

Rille. Über morphol. Veränderungen des Blutes bei Syphilis und einigen Dermatosen. Wien. klin. Wochenschr. 1893. Nr. 9.

Samberger. Wien. klin. Rundschau. 1903 und Arch. f. Dermat. u. Syph. Bd. 67. 1903. S. 89.

Schiff. Ein Beitrag zur Hämatologie der an Lues hered. u. Rachitis leidenden Säuglinge. Pest. med.-chir. Presse. 1892. Nr. 3.

Schlesinger. 1. Experimentelle Unters. über die Wirkung lange Zeit fortgegebener kleiner Dosen Quecksilber auf Tiere. Arch. f. exper. Path. u. Pharm. 1880. Bd. 13. — 2. Über die Beeinflussung der Blut- u. Serumdichte durch Veränderungen der Haut usw. Virch. Arch. Bd. 130. S. 145.

Sörensen. Zit. bei Reinert, Zählung d. Blutk. 1891.

Selenew u. Stonkowenkoff. Über die syphilitische und merkurielle Chloranämie. Annal. f. Dermatol. 1892. August.

Virchow. Die krankh. Geschwülste. Bd. II. S. 419.

Wassermann. Lymphämie u. Hauterkrankungen. Dermatol. Zeitschr. Bd. I.

Wilbuscewicz. De l'influence des préparations mercurielles sur le sang. Arch. de phys. norm. et pathol. 1874.

8. Hautkrankheiten.

Es sind zumeist infektiöse und toxische, aber auch neuritische Dermatosen, bei welchen eigentümliche Veränderungen im Blute und zwar vornehmlich an den Leukocyten des Blutes auftreten.

Bei **Pemphigus** ist zuerst von Neußer das Vorkommen von Eosinophilie im Blute und gleichzeitig auch im Inhalte der Blasen beschrieben worden und diese Befunde sind später von Unna, Löwit, Bieganski, Zappert u. a. an so zahlreichen Fällen bestätigt worden, daß man die Bluteosinophilie fast als eine konstante Erscheinung bei Pemphigus bezeichnen kann. Aus eigener Erfahrung kann ich das Gleiche von mehreren derartigen Fällen berichten.

Auch bei Pemphigus vegetans fanden Gaucher, Leredde, French u. a. Eosinophilien.

Bei **Dermatitis herpetiformis** (Duhring) konstatierten Funk und Klein, Leredde und Perrin, sowie später andere Autoren Vermehrungen der Eosinophilen bis 27%. In einzelnen Fällen fehlte diese Veränderung.

Bei **Prurigo** wurde von Canon Eosinophilie beobachtet, auch bei **Herpes zoster** tritt nach Sabrazès und Mathis beim Ausbruch des Bläschenausschlages Vermehrung der Eosinophilen ein.

Bei **Mycosis fungoides** fand Hodara zum Teil relative Vermehrung der einkernigen Leukocytenformen.

Bei den **toxischen Dermatosen** und speziell bei der Quecksilberdermatitis treten die stärksten Eosinophilien auf, und es ist ein Verdienst von Hoffmann, durch histologische Untersuchung exzidierter Hautstücke die Provenienz dieser Zellen klargestellt zu haben.

Hoffmann fand in der stark entzündlich veränderten Cutis starke Erweiterung der papillären und subpapillären Gefäße mit Schwellung und Trübung der Endothelien und reichliche prävaskuläre Rundzelleninfiltrate, welche auffällig viele Eosinophile enthielten. Auch in Gefäßdurchschnitten im Rete und im Exsudat der Hornschicht fanden sich reichlich Eosinophile und darunter auch einkernige (Myelocyten) Formen. Hoffmann hält die Haut für eine Bildungsstätte eosino-

philer Zellen unter pathologischen Verhältnissen. Auch Reckzeh fand bei Quecksilberdermatitis die Eosinophilen bis zu 31% vermehrt, die Neutrophilen verringert und im Venenblute weniger Eosinophile, als im Kapillarblute. Auch dieser Autor fand einzelne Myelocyten mit eosinophiler Granulation.

Bei **Urticaria** sind nur in einzelnen Fällen, so z. B. von Lazarus Eosinophilien höheren Grades beobachtet worden. French berichtet von Lymphocytosen bei dieser Krankheit.

Bei **Ekzemen** wies zuerst Canon das Vorkommen von Eosinophilie nach, Bettmann konstatierte sogar 45% Eosinophile, Zappert u. a. fanden geringere Werte.

Bei **Impetigo contagiosa** konstatierte K. Meyer bei einer Gesamtzahl von 18000 Leukocyten 8% Eosinophile.

Bei **Psoriasis** sind die Befunde verschiedenartig.

Interessant sind Beobachtungen von Canon, welcher die anfangs niedrigen Zahlen der Eosinophilen infolge von Teer- und Chrysarobinbehandlung steigen sah. Leredde fand bei dieser Krankheit fast nie Eosinophilie des Blutes.

Bei **Lupus** fand Zappert unter zehn Fällen sechsmal normale Leukocytenverhältnisse, zweimal leichte und zweimal starke Vermehrung der Eosinophilen.

Bei **Lepra** ist das Verhalten der Leukocyten anscheinend recht verschieden. Während Gaucher und Bensaude zuerst über deutliche Eosinophilien berichteten, die bis zu 28% der Gesamtleukocyten betrugen, und ebenfalls Darrier, Jolly und Bettmann erhöhte Zahlen dieser Zellen konstatierten, fand späterhin Cabral de Leima (Lissabon) bei 25 Fällen, von denen drei der Lepra tuberculosa, 8 der gemischten Form und 14 der Lepra anaesthetica angehörten, niemals Vermehrungen der Eosinophilen, dagegen zumeist Vermehrung der kleinen und großen Lymphocyten bis zu 72%. Die Zahl der Mononukleären war stets erhöht. Mitsuda berichtet zwar ebenfalls über Vermehrungen der Eosinophilen, doch sollen diese bei der Knotenlepra bedeutender sein, als bei der Lepra anaesthetica.

Rote Blutzellen und Hämoglobin leiden in unkomplizierten Fällen von Lepra nicht. Leprabazillen sind schwierig im Blute nachzuweisen, Mitsuda fand sie nicht nur im Plasma, sondern auch innerhalb der Leukocyten.

Während somit bei den meisten Hauterkrankungen, gleichgiltig welchen ätiologischen Ursprungs, Vermehrungen der eosinophilen Zellen ein relativ häufiges Symptom bilden, haben wir bereits auf S. 468 die nahen Beziehungen erwähnt, welche zwischen Lymphoma-

tosen und verschiedenen Hautkrankheiten bestehen. Interessant ist ferner die Angabe von Grigorescu und Galasescu, wonach bei **Pellagra** im Blute eine auffällige Vermehrung der Lymphocyten auftritt.

Literatur.

Bettmann. Münch. med. Wochenschr. 1898. Nr. 39.
Cabral de Leima. Refer. Fol. haematol. 1904. S. 172.
Canon. Dt. med. Wochenschr. 1892. Nr. 10.
Funk. Monatsh. f. Dermatol. 1903.
French. Guys Hospit. Report. 1904. S. 8.
Gaucher. Compt rend. de la Soc. de Biol. 1896.
Grigorescu u. Galasescu. Refer. Fol. haematol. 1904. S. 172.
Hoffmann. Berl. klin. Wochenschr. 1902. Nr. 39/40.
Hodara. Monatsh. f. prakt. Dermatol. Bd. 1904. S. 490.
Leredde. Journ. med. de Bruxelles. 1903. 19. Sept.
Leredde et Perrin. Soc. de dermat. et syph. 1895.
Meyer, K. Eosinophilie. Monogr. 1905.
Mitsuda. Refer. Fol. haematol. 1904. S. 502.
Neußer. Wien. klin. Wochenschr. 1892. Nr. 3/4.
Reckzeh. Dt. Arch. f. klin. Med. Bd. 77. 1903. S. 316.
Zappert. Zeitschr. f. klin. Med. Bd. 23. 1893.

9. Typhus recurrens.

Bakteriologisches. Im Jahre 1873 erschien eine kurze Mitteilung von Obermeier (1), worin derselbe über Befunde von feinsten spiraligen Fäden im Blute bei Rekurrenskranken berichtete, welche er schon 1868 gelegentlich gesehen, im erstgenannten Jahre jedoch bei einer größeren Anzahl von Rekurrenskranken lediglich zur Zeit der Fieberperiode gefunden hatte, während sie in der Apyrexie nicht im Blute zu sehen waren. Er beschrieb diese Spirillen oder Spirochäten als feinste Fäden, dünnen Fibrinfäden an Dicke vergleichbar, mit einer drehenden Eigenbewegung um die Längsachse und einer vorschreitenden spiraligen Bewegung. Diese Bewegungen dauerten noch 2—8 Stunden außerhalb des Organismus fort. Durch mehrere kurz darauf folgende Mitteilungen vervollständigte Obermeier (2) diese Entdeckung noch nach mehreren Richtungen und berichtete speziell über Versuche mit Einspritzung von Rekurrensblut bei Hunden, Kaninchen und Meerschweinchen, wobei sich negative Resultate ergaben.

Sehr schnell folgte auf diese Entdeckung die Bestätigung von anderen Seiten. Bliesener beobachtete, daß die Fäden gewöhnlich am zweiten oder dritten Tage des Anfalls auftraten. Engel fand dieselben ebenfalls bei 18 Kranken während des Fiebers und untersuchte auch das Blut bei anderen Krankheiten — mit negativem Erfolge — auf das Vorkommen derselben.

Weitere Bestätigungen folgten schon im Jahre 1874 durch Birch-Hirschfeld, Weigert, Lebert, Naunyn, Litten und bald darauf von russischer Seite durch Laptschinski, Mannassëin, Djatschenko und besonders Moczutkowsky. Aus dem Jahre 1877 ist besonders noch eine eingehende Monographie von Heydenreich zu erwähnen.

In den letzten Jahren sind wenig neue Mitteilungen über diesen Parasiten erschienen, jedenfalls weil derselbe, mit Ausnahme von Rußland, aus Europa verschwunden ist, nachdem gegen Ende der sechziger und im Anfang der siebziger Jahre Epidemien in großer Ausbreitung besonders in den östlichen Provinzen und Staaten auftraten.

Aus den Erfahrungen der verschiedenen Untersucher gelegentlich dieser großen Epidemien läßt sich folgendes über die Eigenschaften dieser interessanten Mikroorganismen berichten. Die Spirochäten (Spirillum Obermeieri) treten zur Zeit des Fieberanfalles bei Rekurrenskranken zunächst in spärlicher Anzahl im Blute auf, doch sind auch kurz vor dem Beginne des Fiebers geringe Mengen derselben gesehen worden (Heydenreich).

Nach Ansicht der meisten Autoren nehmen dieselben im weiteren Verlaufe des Fiebers zu; indessen gibt es auch zu verschiedenen Tageszeiten Schwankungen in der Zahl derselben. Mit dem Absinken des Fiebers verschwinden die Spirillen aus dem Blute; doch sind sie nach Bliesener noch in geringer Zahl einige Stunden nach

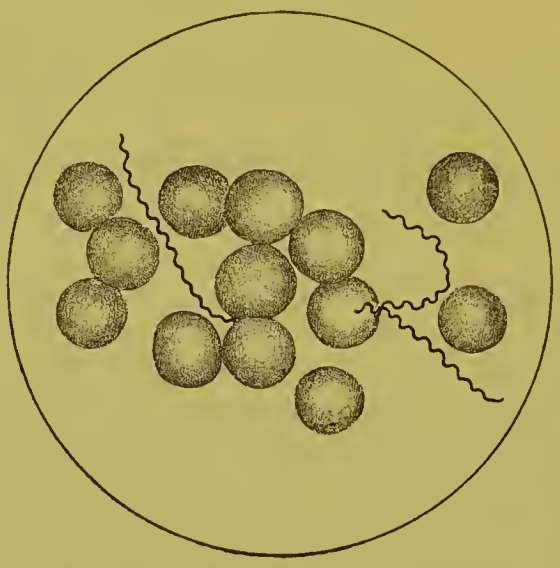


Fig. 29. Rekurrensspirillen im Blute.

Abfall der Temperatur auf ca. 36% zu finden. In der Zeit der Apyrexie sind sie in der Regel der Fälle vollständig aus dem Blute verschwunden, und nur vereinzelte Befunde spärlicher Spirillen in dieser Periode werden von Naunyn, Birch-Hirschfeld, Litten, Unterberger erwähnt.

Das Auffinden der Spirillen ist in der Regel nicht schwierig, und die Gebilde sind sehr gut schon mit mittelstarken Trockensystemen ohne jede Färbung sichtbar. Die Untersuchung am frischen Blutströpfchen empfiehlt sich besonders, weil sich die Spirillen durch ihre lebhaften Bewegungen am sichersten verraten. Man sieht bei Anwesenheit derselben die roten Blutkörperchen plötzlich anscheinend ohne jeden Grund an einer bestimmten Stelle des Präparates in Bewegung geraten und entdeckt dann als Agens dieser Störung die sich lebhaft bewegenden Spirillen.

Man hat hier einen ähnlichen Eindruck wie beim Malariablute, wenn Geißelfäden der Parasiten durch ihre lebhaften Bewegungen die roten Blutkörperchen peitschen. Manchmal sind die Spirillen zu mehreren in Knäuelform zusammengeballt. In Trockenpräparaten nehmen die Spirillen die gewöhnlichen Anilinbakterienfarben sehr gut an. Karlinski gelang es, Geißeln an einzelnen Spirillen zu färben. Sehr merkwürdig ist die von allen Seiten bestätigte Tatsache, daß diese Spirillen auf unseren bekannten Bakteriennährböden nicht zum Wachstum gelangen. Außerhalb des Körpers gelang es Heydenreich, die Spirillen 130 Tage lebensfähig zu erhalten.

Die Übertragung des Rekurrensblutes auf Tiere hat sich auch bei späteren Versuchen ebenso fruchtlos erwiesen, wie im Beginne bei Obermeier, und nur bei Übertragungen auf Affen gelingt es, wie Carter zuerst und später Koch gezeigt haben, dieselben zur Entwickelung zu bringen und Fieberanfälle hervorzurufen. Impfungen von Rekurrensblut auf gesunde Menschen sind bekanntlich von Moczutkowsky in Odessa in größerer Anzahl ausgeführt worden, und zwar mit positivem Erfolge. Im Darmtraktus des Blutegels halten sich die Spirillen nach Karlinski längere Zeit lebensfähig.

Über die Fortpflanzung dieser Gebilde herrscht vorläufig noch keine Gewißheit; zwar haben Sarnow und v. Jaksch sporenartige Gebilde im Blute gesehen, aus welchen sich die Spirillen entwickeln sollen, doch bedürfen diese Angaben wohl noch weiterer Bestätigung.

Der Untergang der Spirillen wird nach manchen (Wernich) auf giftige Stoffwechselprodukte der Bakterien zurückgeführt. Metschnikoff dagegen beobachtete eine lebhafte Phagocytose in der Milz, deren fressende Zellen sich ausgestopft fanden mit zusammengeballten Spirillen, und diese Angaben sind durch interessante Versuche von Sudakewitsch bestätigt worden, welcher Rekurrensblut auf Affen übertrug, von denen ein Teil gesund war, während zwei anderen vorher die Milz exstirpiert war. Während die gesunden Affen nach der Periode des Fiebers in die regelmäßige Apyrexie übergingen, gingen die entmilzten Affen nach 8—9 Tagen zugrunde und zeigten massenhaft verfilzte Spirillen im Blute, womit der genannte Autor die Ansicht Metschnikoffs bestätigt, daß die Spirillen vorwiegend in der Milz getötet werden.

Biliöses Typhoid. Von besonderer Wichtigkeit hat sich die Entdeckung dieser Bakterien für die Auffassung einer eigentümlichen Krankheitsform ergeben, welche in ihrem Verlaufe viel ähnliches mit dem Rückfallfieber hat, indessen sich durch einen besonders schweren Verlauf und das Auftreten von Ikterus auszeichnet, eine Form, die man

als Typhus icterodes, biliöses Typhoid, bezeichnet, und welche auch heute noch in Smyrna herrscht. Schon bei einer der großen Epidemien in der Mitte des vorigen Jahrhunderts sprach sich Griesinger, welcher diese Krankheitsform in Kairo in größerem Umfange beobachtete, und für sie den Namen „biliöses Typhoid" vorschlug, entschieden dafür aus, daß dieselbe eine schwerere und im Durchschnitt mehr anhaltende Form des Rekurrensfiebers sei, und diese Auffassung wurde nach der Entdeckung der Spirillen in glänzender Weise dadurch bestätigt, daß es gelang (Moczutkowsky, Meschede, Heydenreich u. a.), im Blute dieser Kranken stets ebenfalls die Spirillen zu konstatieren, ja der Beweis wurde sogar noch stringenter dadurch geführt, daß Moczutkowsky das Blut eines an biliösem Typhoid leidenden Kranken Gesunden einimpfte und dadurch gewöhnliche Rekurrens hervorrief.

Rote Blutkörperchen. Über die Veränderung der Zahl der roten Blutkörperchen liegt bei dieser Krankheit wenig Zuverlässiges vor, da z. B. in der sonst vortrefflichen Abhandlung von Heydenreich die Zählungen lediglich nach dem Verhältnis der roten und weißen Blutkörperchen in einem Gesichtsfelde gemacht sind. Halla und Boeckmann berichten über Verminderungen der roten Blutkörperchen, welche nach Boeckmann schon in der Fieberperiode beginnen und unmittelbar nach der Krise ihren Höhepunkt erreichen sollen.

Leukocyten. — Bei der Untersuchung der farblosen Blutzellen ist besonders das häufige Auftreten von pigmenthaltigen Zellen bemerkt worden, und zwar handelt es sich um Melanin, über dessen Herkunft nichts Sicheres auszusagen ist. Eine derartige Melanämie findet sich ebenfalls bei Malariakranken (s. u.). Die Zahl der Leukocyten ist nach der Angabe von Laptschinsky und der zuletzt genannten Autoren während der Fieberanfälle beträchtlich gesteigert und sinkt zur Zeit der Apyrexie.

Sonstige Befunde. — Schließlich sei noch eines eigentümlichen Befundes erwähnt, den schon Obermeier, Ponfick, Bliesener, Litten u. a. bei ihren Studien des Blutes dieser Kranken machten, welcher protoplasmatische Bildungen betrifft, die von den genannten Autoren und besondes von Heydenreich genauer beschrieben sind. Diese protoplasmatischen Gebilde werden als kompakte, zumeist aber mit Vakuolen versehene, vielfach zerklüftete Formen beschrieben, farblos, von wechselnder Größe und zum Teil mit Körnchen und Fetttröpfchen besetzt, manchmal auch rote Blutkörperchen enthaltend.

Über die Bedeutung dieser Gebilde herrschen verschiedene Ansichten, man hat dieselben für Zellen der Milz und des Knochenmarks gehalten, welche während des Fiebers in die Blutbahn geschwemmt würden; man

hat sie ferner als verfettete Leukocyten oder Endothelzellen angesprochen, ohne daß jedoch, wie gesagt, bisher eine Klärung hierüber vorhanden wäre. Sacharoff hält diese Protoplasmaklumpen für die spezifischen Hämatozoen der Febris recurrens; aus Fragmenten des Protoplasma sollen sich junge Hämatozoenformen entwickeln, welche in die roten Blutkörperchen eindringen und darin heranwachsen; aus Fragmenten ihres Kernes sollen spirochätenähnliche Formen entstehen und dadurch möglicherweise die Obermeierschen Spirillen. In Rücksicht auf manche Eigentümlichkeit der Spirillen, welche mit ihrer Klassifizierung unter die Bakterien nicht übereinstimmen (Versagen künstlicher Züchtung) wären weitere Untersuchungen mit den modernen Hilfsmitteln, besonders am erwähnten Objekttisch, bezüglich dieser eigentümlichen Gebilde sehr erwünscht.

Literatur.

Birch-Hirschfeld. Mitteil. Dt. Arch. f. klin. Med. Bd. XIII. H. 3. — Schmidts Jahrb. 106. H. 2.

Bliesener. Über febris recurrens. Dissert. Berlin 1873.

Böckmann. Dt. Arch. f. klin. Med. Bd. XXIX. S. 481.

Carter Aspect of the blood-spirillum in relapsing fever. Brit. med. Journ. 1881. 1. Oktober.

Djatschenko. Das rückkehrende Fieber. Med. Westnik (russ.). 1875. (Zit. bei Heydenreich.)

Engel. Berl. klin. Wochenschr. 1873. Nr. 35.

Heydenreich. Klin. u. mikroskop. Unters. über den Parasiten des Rückfalltyphus. Berlin 1877.

v. Jacksch. Klinische Diagnostik. 1892.

Karlinski. Weitere Beiträge zur Kenntnis des fieberhaften Icterus. Fortschr. d. Med. 1891. Nr. 11.

Laptschinsky. Blutkörperchenzählungen bei einem Rekurrenskranken. Diss. (Russ.) 1875. — Centralbl. f. d. med. Wiss. 1875. S. 36.

Lebert. Biliöses Typhoid. Ziemßens Handbuch der speziellen Pathologie u. Therapie. Bd. 2. T. 1.

Litten. Die Rekurrensepidemie in Breslau 1872—73. Dt. Arch. f. klin. Med. 1874. Bd. XIII. S. 155.

Manassëin. Zur Lehre von den Spirochaet. Obermeieri. Petersb. med. Wochenschr. 1876. Nr. 18.

Meschede. Die Rekurrensepidemie zu Königsberg in Pr. 1879/80. Virch. Arch. 1887. S. 392.

Metschnikoff. Über den Phagocytenkampf bei Rückfalltyphus. Virch. Arch. Bd. 109. 1887. S. 177.

Moczutkowsky. 1. Experimentaluntersuchung über die Inokulationsfähigkeit des Typhus. Vorl. Mitteil. (Russ.) Moskowsky Wratschebny Westnik. 1876. Nr. 4. — 2. Materialien zur Pathologie u. Therapie des Rückfalltyphus. Dt. Arch. f. klin. Med. Bd. 24. 1879. S. 80.

Nannyn. 1. Über die Obermeierschen Körperchen im Blute Rekurrenskranker. Berl. klin. Wochenschr. 1874. Nr. 7. S. 81. — 2. Ein Fall von Febr. recurr. mit

konstantem Spirochätengehalt. Mitteil. aus der med. Klinik zu Königsberg. Leipzig 1888. S. 300.

Obermeier. 1. Centralbl. f. d. med. Wissenschaften. 1873. Nr. 10. — 2. Berl. klin. Wochenschr. 1873. S. 391.

Ponfick. 1. Über das Vorkommen abnormer Zellen im Blute von Rekurrenskranken. Centralbl. f. d. med. Wissensch. 1874. Nr. 25. — 2. Virch. Arch. Bd. 60.

Sacharoff. Über die Ähnlichkeit der Malariaparasiten mit denjenigen der Febr. recurrens. (Ref.) Centralbl. f. Bakter. u. Paras. Bd. V. 1889. S. 420.

Sudakewitsch. Recherches sur la fièvre récurrente. Annal. de l'inst. Pasteur. 1891. S. 338.

Unterberger. Febr. recurrens im Kindesalter. Jahrb. f. Kinderheilkunde. Bd. X. Heft 1/2.

Weigert. Erfahrungen in betreff der Obermeierschen Rekurrensfäden. Berl. klin. Wochenschr. 1873. Nr. 49.

Wernich. Berl. klin. Wochenschr. 1880. Nr. 4.

10. Akuter Gelenkrheumatismus.

Bakteriologie. Trotz der großen Übereinstimmung, welche das allgemeine Krankheitsbild des akuten Gelenkrheumatismus in seinem Beginne, in der Verlaufsweise und seinen Komplikationen mit anderen Infektionskrankheiten darbietet, ist es bisher nicht gelungen, einen einheitlichen Mikroorganismus in den entzündeten Gelenken oder im Blute zu finden. Zwar sind Streptokokken von Westphal, Wassermann, F. Meyer. Michaelis, Achalme, Menzer und anderen Autoren teils im Blute, seltener in der Gelenkflüssigkeit nachgewiesen worden. indes stehen diesen positiven so viele negative Ergebnisse gegenüber, daß einstweilen von der Aufstellung eines spezifischen Erregers dieser Krankheit nicht die Rede sein kann (vgl. die Monographien von Pribram, Lenhartz und Canon).

Rote Blutkörperchen, Hämoglobin, spez. Gewicht. Leichte Verminderungen der Erythrocyten wurden von Sörensen beobachtet. Türk nimmt gleichsinnige Verminderung der Zellen und des Hb-Gehaltes auf der Höhe der Erkrankung an, und auch Kasahara fand Verminderung des spez. Gewichtes und des Hb-Gehaltes, allerdings nur in geringem Maße.

Neuerdings untersuchte Korowicki unter meiner Leitung 14, meist mittelschwere akute Fälle und fand, daß sich die Zusammensetzung des Blutes auch auf der Höhe der Erkrankung nur wenig ändert, die Zahlen der Erythrocyten nur wenig abnehmen und das spez. Gewicht nahezu normal bleibt. Auch morphologisch zeigen die Zellen keine degenerativen Veränderungen.

Die Leukocyten wurden bereits von Halla und Hayem vermehrt gefunden, indes geht aus allen diesen und folgenden Beobachtungen von v. Limbeck, Rieder, Reinert, Sadler, Türk, sowie von Korowicki hervor, daß diese Zahlen selten über 12—15000 hinausgehen, der letztgenannte Autor fand oft eine auffällige Vermehrung der Eosinophilen, die auch von Zappert und K. Meyer beobachtet ist.

Diese Blutbefunde sind insofern überraschend, als man bei der meist sehr ausgeprägten Blässe dieser Kranken eine viel mehr ausgesprochene Verschlechterung der Blutmischung erwarten sollte. Dieses

normale Verhalten der Erythrocyten im Verein mit der geringen Leukocytose spricht sehr gegen die Annahme einer Streptokokkeninfektion als ätiologische Grundlage des Gelenkrheumatismus, da wir gerade bei dieser intensive Schädigungen der Erythrocyten und hochgradige Leukocytosen als typische Folgeerscheinungen kennen gelernt haben.

Literaturangaben finden sich ausführlich bei:

Korowicki. Unters. über Blutveränderungen beim Gelenkrheumatismus. Dt. Ärzte-Zeitung. 1903. H. 11.

11. Beri-Beri.

Über Blutuntersuchungen bei zahlreichen Beri-Berikranken berichtet Takasu, welcher die Erythrocyten verringert fand und besonders bei den akuten Formen viele gekörnte Erythrocyten beobachtete.

Die Leukocyten waren vermehrt, und zwar bei Säuglingen besonders die Lymphocyten, wahrscheinlich infolge von Schwellung der Darmfollikel. Bei Erwachsenen bestand eine gewöhnliche neutrophile Leukocytose.

Takasu macht darauf aufmerksam, daß es sich bei Beri-Beri um ein ähnliches Blutbild wie bei der Bleivergiftung handelt. Er nimmt an, daß auch bei dieser Krankheit Blutgifte wirksam sind, welche aber nicht hämolytisch wirken, sondern lediglich plasmotrop in dem von mir auf S. 233 entwickelten Sinne.

Literatur.

Takasu. Über das Blut der an Beri-Beri leidenden Säuglinge. Mitteil. d. med. Gesellsch. zu Tokio. Bd. 17. 1903. H. 10 und Arch. für Kinderheilk. Bd. 40. 1905. S. 275.

12. Malariaerkrankungen.

Historisches über die Malariaparasiten. — Das Hauptinteresse bei den Blutuntersuchungen Malariakranker hat sich seit der Entdeckung der Malariaparasiten durch Laveran im Jahre 1880 vornehmlich auf das Studium dieser Mikroorganismen konzentriert. Und mit Recht, denn die biologischen Verhältnisse dieser kleinsten Lebewesen, ihre ätiologische Stellung zu den Malariaerkrankungen und die hohe praktische Bedeutung, welche positiven wie negativen Befunden bei Blutuntersuchungen in Rücksicht auf Diagnose und Prognose, sowie auf Therapie und Prophylaxe innewohnt, verdienen vollauf das rege Studium, welches auf diese Organismen verwendet ist, und welches trotz der kurzen, seit der Entdeckung verflossenen Zeit zu einer ganz gewaltigen Literatur geführt hat.

Die Geschichte dieser Parasiten des Wechselfiebers ist an und für sich zu interessant, als daß sie hier ganz übergangen werden könnte, wenn auch naturgemäß — um den Rahmen des Buches nicht zu überschreiten — nur die wichtigsten Momente derselben angeführt werden können.

Die Malariaparasiten beziehungsweise ihre Produkte hatten das Schicksal, schon seit Jahren von mehreren Beobachtern gesehen zu sein, welche die abnormen Gebilde im Blute beschrieben, ohne jedoch die richtige Deutung derselben zu geben. Schon im Jahre 1847 berichtete Meckel über kleine, glashelle Körperchen im Blute einer Geisteskranken, welche ein, zwei, vier und mehr Pigmentkörnchen führten, und besonders reichlich in den feinen Gefäßen der grauen Hirnsubstanz steckten. Er unterschied dieselben scharf von den Lymphzellen, und es kann keinem Zweifel unterliegen, daß diese klar gezeichneten Gebilde identisch waren mit unseren heutigen Malariaparasiten. Später erregten diese pigmentierten Gebilde die Aufmerksamkeit von Virchow, in dessen Werken sich mehrfach Bemerkungen über pigmentierte Zellen im Blute finden, und von Rokitanski, auf dessen Veranlassung Heschl dieselben studierte. Planer unterschied ebenfalls die hyalinen pigmenthaltigen Körperchen von den Lymphzellen

und hielt dafür, daß das Pigment im kreisenden Blute entstehen könne. Ganz besonders klar beschrieb Frerichs die Veränderungen, welche bei der sog. Melanämie in der Leber, Milz, Lungen, Nieren und besonders im Gehirn stattfinden, in welchem er neben dem Pigment farblose hyaline Konkretionen fand, welche gewisse Hirnkapillaren vollständig verstopften.

Von diesen wichtigen Befunden wurde die Aufmerksamkeit nach einer ganz anderen Richtung gelenkt, als im Beginne der bakteriologischen Ära auch für diese Krankheiten Spaltpilze als Erreger gesucht, gefunden und beschrieben wurden. Am meisten Aufsehen machten die Mitteilungen von Klebs und Tommasi Crudeli, welche einen Bacillus als Agens der Krankheit aus der Luft, dem Wasser und Boden sumpfiger Gegenden züchteten und in Tierversuchen Erscheinungen durch Injektionen desselben hervorriefen, die analog dem menschlichen Sumpffieber sein sollten. Eine große Reihe italienischer Forscher bestätigte im wesentlichen diese Resultate, und die bakteriologische Grundlage der Malariaätiologie schien gesichert.

Da erschienen im Jahre 1880 die ersten Mitteilungen von Laveran an die Académie de Médecine in Paris, in welchen er die hyalinen, kugeligen, kernlosen, zumeist pigmentierten Gebilde im Blute, zu welchen auch gewisse halbmondförmige Abarten hinzukamen, für die Parasiten der Malaria erklärte; und zwar waren seine letzten Zweifel beseitigt worden, nachdem er am 6. November 1880 am Rande mehrerer der erwähnten kugeligen Gebilde bewegliche Geißelfäden bemerkt hatte, deren lebhafte Bewegungen keinen Zweifel über die belebte Natur dieser Elemente ließ. Schon 1881 folgte eine genauere Beschreibung seiner Befunde, in welcher Laveran vier Formen der Hämatozoen unterschied: 1. Corps sphériques, kugelige Gebilde, 2. Flagella, Geißelform, 3. Corps en croissant, Halbmond- oder Sichelform, 4. Corps segmentés ou en rosace, Rosettenform.

Während die erste Bestätigung dieser Angaben im Jahre 1883 von Reichardt gebracht wurde, welcher den neuen Parasiten vollständig anerkannte, vergingen Jahre, bis diejenigen Untersucher, welchen das größte Material an Intermittenskranken zu Gebote stand — die italienischen Ärzte — sich zu den Anschauungen Laverans bekehrten, trotzdem letzterer persönlich im Jahre 1882 Gelegenheit hatte, in Rom die neuen Parasiten zu demonstrieren. Noch im Jahre 1884 bestritten Marchiafava und Celli auf das energischste die parasitäre Natur dieser Gebilde, hielten dieselben vielmehr ebenso wie die Geißelfäden für Degenerationsprodukte der roten Blutkörperchen, und sahen Mikrokokken als die eigentlichen Erreger der Malaria an, während Tommasi Crudeli an der ätiologischen Bedeutung des Bacillus festhielt. Erst

zwei Jahre später beschrieben Marchiafava und Celli ähnliche Gebilde wie Laveran, unter den Namen von Plasmodien, und im weiteren Verlaufe haben dann, nachdem die Theorie der bakteriellen Ätiologie von den meisten — wenn auch nicht allen — verlassen war, gerade italienische Forscher, und zwar außer den genannten besonders Golgi, Canalis, Bignami, Bastianelli, Bacelli, Celli, Guarnieri, Grassi, Feletti u. a. der Biologie dieser Parasiten ein eingehendes Studium gewidmet. Von fremdländischen Forschern sind ferner besonders Councilman, Abbot, Osler, Sternberg, James, Manson, R. Ross, Romanowski, Metschnikoff und Chenzinski zu nennen; und in Deutschland resp. Österreich, wo diese Studien erst verhältnismäßig spät aufgenommen wurden, haben sich besonders Paltauf, A. u. F. Plehn, Quincke, Ziemann und Mannaberg um die Erforschung der parasitären und epidemiologischen Verhältnisse der Malariaerkrankungen verdient gemacht.

Die Biologie des Malariaparasiten im menschlichen Blute (Schizogonie).

Die Parasiten der menschlichen Malaria stellen kleine glashelle Körperchen dar, welche im Innern der roten Blutkörperchen zu größeren Formen heranwachsen und sich durch Eigenbewegungen auszeichnen, welche im Ausstrecken von Plasmafortsätzen (Pseudopodien) bestehen und den amöboiden Bewegungen anderer niederer Organismen ähnlich sind.

Beim Heranwachsen scheiden die Parasiten einen schwarzen Farbstoff in Gestalt feinster Körnchen und Stäbchen in ihrem Innern ab, die im lebenden Parasiten bei stärksten Vergrößerungen deutliche kreisende und fließende Bewegungen zeigen, welche man auf Plasmaströmungen im Innern des Parasiten bezieht. Wie schon Laveran richtig erkannte, besteht das schwarze Pigment aus Melanin und dieses wird aus dem Hämoglobin als Produkt der verdauenden Tätigkeit des Parasiten gebildet. Beim weiteren Wachstum des Parasiten wird das Hämoglobin der befallenen Blutzelle vollständig aufgezehrt und es ergibt sich daraus, daß die von den Parasiten befallenen Blutzellen dem Untergange geweiht sind.

Während man anfänglich die Parasiten für strukturlose Gebilde hielt, wurde weiterhin von Grassi und Feletti, ferner von Mannaberg, ganz besonders aber von Ziemann mit seiner auf S. 22 erwähnten Verbesserung des von Romanowski angegebenen Färbeverfahrens das Vorhandensein von Kernsubstanz in den Parasiten konstatiert und die Vermehrung der Parasiten, welche man früher

kurzweg als „Sporulation“ bezeichnete, auf eine Teilung der entwicklungsreifen Kernsubstanz in einzelne Tochtersegmente zurückgeführt, welche je aus einem kleinen Partikelchen mit einer achromatischen Zone (Ziemann) bestehen. Bei der Färbung nach Ziemann nehmen die Kernsubstanzen einen karminartigen, rötlichen Farbton an im Gegensatz zu dem sich blau färbenden Plasma des Parasiten.

Durch die neueren zoologischen Forschungen von Schuberg, Schaudinn, Pfeiffer, Siedlecki u. a. hat sich die Tatsache ergeben, daß sich bei der Entwicklung der Malariaparasiten viele Ähnlichkeiten mit den biologischen Verhältnissen der Coccidien finden, und daß auch den Malariaparasiten, ebenso wie den Coccidien ein doppelter Entwicklungsgang zukommt, dessen Studium gerade in der letzten Zeit die größte Beachtung gefunden hat.

Wir müssen bei den Malariaparasiten unterscheiden:

1. **einen ungeschlechtlichen Entwicklungszyklus,** den der Parasit im Blute des Menschen vollendet, und
2. **einen geschlechtlichen Zyklus,** den er außerhalb des Blutes in den Organen eines Tieres (Wirtes oder Zwischenwirtes, je nach Ansicht der einzelnen Autoren) durchmacht.

Der ungeschlechtliche Zyklus im menschlichen Blute wird nach der zoologischen Nomenklatur (Schaudinn) als **Schizogonie** (von Grassi als Monogonie) bezeichnet. Der Schizont (nach Grassi Monont) ist gleichbedeutend mit den beschriebenen menschlichen Parasiten, und die Produkte der Kernteilung, welche als junge Parasiten aus den Reifungsformen entstehen, werden von Schaudinn als Merozoiten (von Grassi als Sporozoiten) bezeichnet. Sie machen im menschlichen Blute stets denselben Entwicklungsgang durch, während die zweite Form des geschlechtlichen Entwicklungsganges den später zu besprechenden komplizierten Zyklus darstellt.

Klassifizierung. Über die Stellung dieser Parasiten im zoologischen System ist bis heute noch keine völlige Übereinstimmung unter den einzelnen Autoren erzielt worden. Laveran rechnete dieselben anfänglich zur Familie der „Oscillarien“, besonders in Rücksicht auf die Geißelform, später wandte er die sehr zweckmäßige Bezeichnung als „Hämatozoon“ an. Die Bezeichnung als „Plasmodium“, welche von den Italienern eingeführt wurde, ist von vielen für sämtliche Formen der Malariaparasiten angenommen worden und in den allgemeinen Sprachgebrauch übergegangen, obgleich in der Zoologie als Plasmodien sonst Gebilde anderer Zusammensetzung verstanden werden.

Als Plasmodium malariae quartanum (Golgi) oder Haemamoeba malariae (Grassi und Feletti) wird der **Parasit des Quartan-**

fiebers von dem Plasmodium vivax s. Haemamoeba vivax (Grassi und Feletti) s. Plasmodium malariae tertianum (Golgi), **dem Parasiten des Tertianfiebers** und von dem Plasmodium praecox s. Haemamoeba malariae praecox s. **Laverania malariae** (Grassi und Feletti), dem **Parasiten der subtropischen und tropischen Formen** unterschieden.

Von den meisten Autoren werden alle diese Parasitenformen ebenso wie auch die ähnlichen Blutparasiten der Vögel und Amphibien als „Hämosporidien" unter die Klasse der „Protozoen" eingereiht.

Verschiedene Arten der Hämosporidien des Menschen.

Noch bis vor kurzem waren die Ansichten über die verschiedenen Arten der menschlichen Malariaparasiten sehr geteilt. Während Laveran an der von ihm seit der Entdeckung der Parasiten vertretenen Ansicht festhielt, daß es nur eine Art menschlicher Malariaparasiten mit verschiedenen Erscheinungsformen gäbe, hielten nur wenige Forscher, wie z. B. A. Plehn, an dieser „unitarischen" Auffassung fest, die Mehrzahl der Autoren nahm eine „Multiplizität" der Parasiten an, und zwar hauptsächlich aus folgenden Gründen:

Es zeigte sich nämlich, daß gewissen, seit alters bekannten Fiebertypen der Malaria, besonders dem Tertianfieber und dem Qartanfieber, aber auch gewissen quotidianen Fiebern der heißen Länder bestimmte und stets gleichbleibende Formen der Malariaparasiten entsprachen, derartig, daß z. B. beim Tertianfieber niemals der Typus des Quartanparasiten und umgekehrt ebensowenig der Tertiantypus beim Quartanfieber gefunden wurde. Es zeigte sich ferner bei Übertragungsversuchen mit Malariablut von einem Menschen auf einen anderen (s. unten), daß stets derselbe Fiebertypus mit derselben Parasitenart erzeugt wurde und daß niemals ein anderer Parasitentypus im Blute auftrat, wenn nicht eine neue Infektion aufgetreten war.

Sprach somit vieles für eine scharfe Trennung einzelner Typen der Parasiten voneinander, so ging man früher doch auch wieder in der Trennung zu weit, indem man aus einzelnen äußeren Erscheinungsformen, die bei einem und demselben Parasitentypus in wechselnder Weise auftreten können, verschiedene Abarten konstruierte und dadurch die ganze Lehre von den Malariaparasiten ungemein kompliziert gestaltete.

Es ist ein besonderes Verdienst von R. Koch, als Fazit seiner ausgedehnten Reisen in allen möglichen tropischen Gegenden mit Untersuchungen des Blutes der verschiedensten Malariaformen, eine wesent-

liche Vereinfachung dieser Lehre inauguriert zu haben, indem er konstatierte, daß sich auch die scheinbar so verschiedenartig verlaufenden tropischen Fieberformen immer auf dieselben Formen des Malariaparasiten zurückführen lassen.

Wir unterscheiden heute **drei Parasitenarten,** welche folgende Erscheinungsformen darbieten:

1. **Der Parasit des Tertianfiebers** (Taf. VII, Fig. 3) braucht zu seiner Entwicklung, d. h. zur Reifung und Segmentierung seiner Kernsubstanz vom Beginne des Auftretens im Blute an, 48 Stunden. Beobachtet man bei einem von diesem Fiebertypus befallenen Kranken Blutproben in steter Reihenfolge, so sieht man im Fieberanfall, sowie noch eine kurze Zeit hinterher zahlreiche kleinste, farblose, rundliche oder ovoide Körperchen, sehr ähnlich den gewöhnlich im Blute zu treffenden Zerfallskörperchen, aber von diesen unterschieden durch eine überaus lebhafte Eigenbewegung, welche sie nach verschiedensten Richtungen im Gesichtsfelde hin und her schwirren läßt. Bald gewahrt man dann, wie diese Körperchen den roten Blutkörperchen adhärieren, wie sie denselben manchmal in größerer Anzahl an der ganzen Peripherie gleichsam ankleben und dabei lebhaft pendelnde Bewegungen ausführen.

Einige Stunden später trifft man weiterhin in mehr oder weniger zahlreichen roten Blutkörperchen helle Punkte oder Flecke, die Bewegungen zeigen und nun anscheinend im Innern der roten Blutkörperchen allmählich wachsen. Daß jedes dieser kleinsten Körperchen von einem roten Blutkörperchen Besitz ergreife, ist sehr unwahrscheinlich, vielmehr geht sicher eine große Anzahl dieser Gebilde zugrunde, da sonst bei der großen Menge derselben zur Zeit des Fieberanfalles eine noch viel größere Menge von roten Blutkörperchen zerstört werden müßte, als es in der Tat geschieht. Das rote Blutkörperchen selbst wird allmählich farbstoffärmer, vergrößert sich häufig, die heranwachsenden Parasiten zeigen deutliche Eigenbewegungen, strecken Fortsätze aus und im fixierten Präparate zeigen die größer gewordenen Parasiten alle möglichen Formen, die zum Teil durch den Zug und Druck beim Akte der Präparation entstanden sind. Gleichzeitig fällt nunmehr als besonders charakteristisch die Pigmentbildung in Form feinster Stäbchen und Pünktchen auf, die neben der erwähnten amöboiden Bewegung des ganzen Mikroorganismus noch Plasmaströmungen im Innern des Parasiten erkennen lassen.

Im weiteren Verlaufe wächst sodann der Parasit weiter, so daß das rote Blutkörperchen, in welchem er sich entwickelt hat, schließlich kaum noch an einem zarten Reifen seiner Kontur zu erkennen ist; es tritt endlich in dem Gebilde eine eigentümliche Anordnung ein, derart,

daß das Pigment sich zu einem Klumpen in der Mitte zusammmenballt und eine größere Anzahl von runden kleinsten Kügelchen sich ziemlich regellos um dies Zentrum ansammelt. Diese letzterwähnte Formation stellt die Reifungsform dieser Parasitenart dar, und zwar ist besonderes Gewicht auf die runde Form der kleinen Kügelchen (Merozoiten) und auf ihre regellose Gruppierung zu legen, die man mit einer Traubenform verglichen hat.

Diese Endformen nun finden sich schon kurz vor, ganz besonders zahlreich auf der Höhe des Fieberparoxysmus. Am Ende desselben aber zirkuliert schon ein Teil der frei gewordenen Segmentationsprodukte als kleinste runde Körperchen (s. oben) im Blute, und kurze Zeit nach dem Fieberanfall sind die Reifungsformen geschwunden und ihre Produkte in der Blutbahn verstreut. Bis zum Auftreten dieser Form vergehen, wie gesagt, 48 Stunden; doch kann auch etwas kürzere oder längere Zeit verlaufen, wodurch sich die seit alters bekannten Formen der sog. „ante-“ oder „postponierenden Intermittens tertiana“ erklären.

Man hat sich nun aber keineswegs schematisch den Blutbefund bei einer regulären Intermittens tertiana derartig vorzustellen, als ob z. B. 1—10 Stunden nach dem Anfall nur kleinste Formen, und kurz vor dem Anfall nur Reifungsformen im Blute anzutreffen wären. Vielmehr findet man stets, wenn mehrere Fieberanfälle bereits vorausgegangen sind, in jedem Abschnitte des Krankheitsverlaufes größere pigmentierte Formen, welche nicht zur Segmentation gereift sind, sondern als runde, nicht sporulierende Sphären in dem geschlechtlichen Entwicklungsgange (s. unten) als Gameten auftreten können. Es entwickelt sich mithin ebensowenig aus jeder Amoebe eine Sporulationsform, wie aus jeder freien Spore sich ein fertiger Parasit entwickelt. Je länger die Krankheit ohne Beeinflussung durch Medikamente besteht, um so zahlreicher sind die Befunde an allen möglichen Entwicklungsformen des Parasiten.

2. Die Entwicklung des **Parasiten der quartanen Intermittens** (Taf. VII, Fig. 2) erfolgt in einer ganz ähnlichen Weise wie beim Tertiantypus, und der hauptsächlichste Unterschied ist der, daß hier die Zeit bis zur Reifung 72 Stunden dauert, mithin alle Phasen der Entwicklung langsamer ablaufen, als bei der ersten Form. Morphologisch findet sich bei dieser Form ein wichtiger Unterschied in dem Aussehen der Reifungsform, welche auch hier mit dem Fieberanfall auftritt und in der Regel unter zentraler Anordnung des Pigments einen Kranz regelmäßig gestellter ovaler Körperchen aufweist, welche ihr den passenden Namen der „Gänseblümchenform“ eingetragen haben. Andere morphologische Unterscheidungen, wie z. B. eine plumpere Form

Tafel VII.

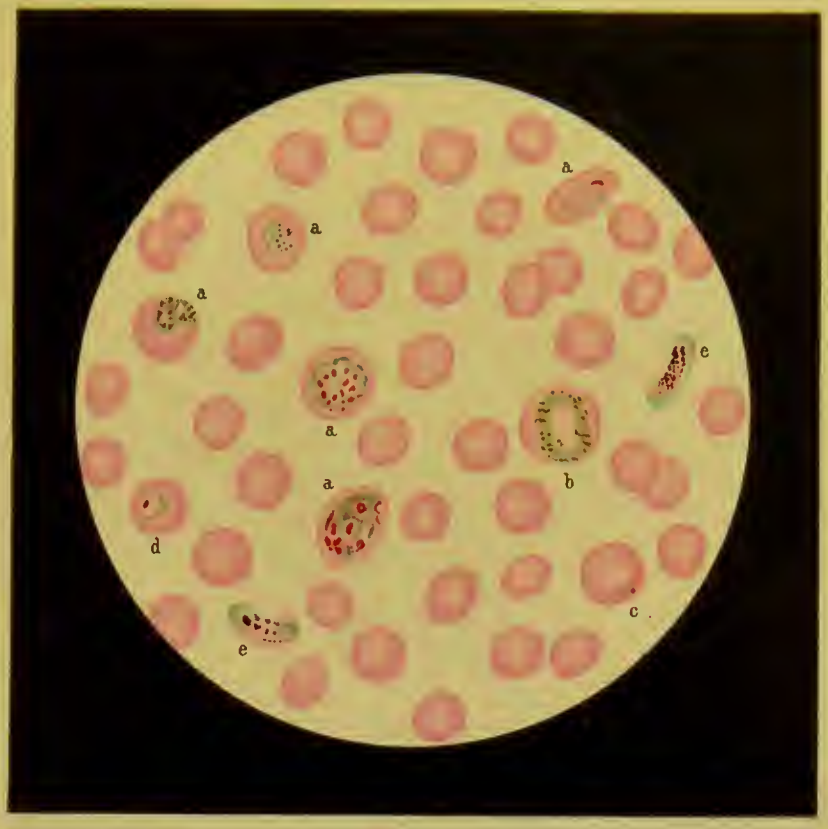


Fig. 1.

Malariaparasiten.
a Verschiedene Entwicklungstypen des Tertianparasiten. *b* Große sterile Form; *c* kleine, *d* große Ringform. *e* Halbmondformen.
Färbung: Romanowski-Ziemann.

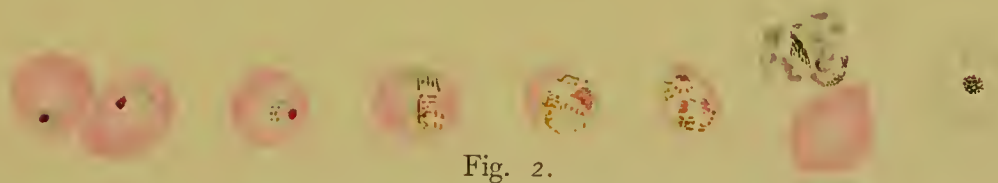


Fig. 2.

Entwicklungstypen des Quartanparasiten.

Fig. 3.

Typen des Tertianparasiten (nach Ziemann).

Fig. 4.

Typen des Tropicaparasiten.

Fig. 5.

Hämosporidien des Frosches, des italienischen Sperlings (nach Ziemann).

W. O. Haase, ad nat. del. Verlag von Georg Thieme, Leipzig. Lith. Anst. v. Johannes Arndt, Jena.

des Pigments, eine geringere Plasmabewegung und eine geringere Entfärbung des roten Blutkörperchens, werden von manchen angegeben, dürften jedoch, wenn sie wirklich für alle Fälle zutreffen sollten, kein praktisches diagnostisches Interesse haben.

3. **Die Parasiten der Tropenfieber** wurden früher in verschiedene Unterabteilungen geschieden, und man unterschied den Parasiten des Quotidianfiebers, des ästivo-autumnalen Fiebers der Italiener, von denen des malignen Tertianfiebers und der irregulären Fieber, indes ist durch die neueren Untersuchungen von van der Scheer, Ziemann, Däubler und R. Koch gezeigt worden, daß es sich bei all diesen, klinisch ziemlich verschiedenartigen Formen um dieselbe Parasitenart handelt, welche von Grassi und Feletti dem Entdecker der ganzen Lehre zu Ehren als „Laverania malariae“ von R. Koch als „Tropica“ bezeichnet wird.

Diese Form des Parasiten ist von den drei Arten die kleinste, sie erreicht in ausgewachsenem Zustande nur etwa $^3/_4$ des Durchmessers eines roten Blutkörperchens.

Der Parasit erhält durch eine große Vakuole in seinem Innern meist eine auffällige Ringform (s. Taf. VII, Fig. 1. c.), der Kern ist peripherisch gelegen und verleiht durch sein Hervortreten dem ganzen Gebilde eine große Ähnlichkeit mit einem „Siegelringe“. Nicht selten beobachtet man, daß mehrere dieser „kleinen Ringformen“ in einem und demselben Erythrocyten vorhanden sind, ein Verhältnis, das bei den beiden anderen Formen kaum vorkommen dürfte.

Die Entwicklungsdauer dieses Parasiten ist bisher nicht sicher bekannt, und zwar, weil diese Gebilde nicht so leicht in ihrem Entwicklungsgange zu studieren sind, wie die beiden anderen Arten, denn diese Parasiten vollenden ihre ungeschlechtliche Entwicklung (Schizogonie) nicht im zirkulierenden Blute, sondern in den inneren Organen, vornehmlich in der Milz, und die Angaben über die Entwicklungsdauer schwanken zwischen 24 und 72 Stunden.

Auch dieser Parasit zerfällt bei der Schizogonie in 7—12 kleine Teilprodukte, welche sich meist um den zentral angeordneten Pigmentklumpen gruppieren und beim Zerfall der Zelle frei werden.

In diesem ungeschlechtlichen Entwicklungsgange des Parasiten treten neue Formen auf, welche bis vor kurzem in ihrer Bedeutung noch durchaus unklar waren, nämlich **„Halbmondformen“**, welche schon von Laveran als „Hématozoaire en croissant“ in seiner ersten Publikation beschrieben waren.

Ohne auf die früheren irrigen Angaben über diese Formen einzugehen, sei hier erwähnt, daß nach den neueren Forschungen aus diesen Halbmonden Gameten entstehen, und zwar sowohl Mikro-

gameten (männliche Form) wie Makrogameten (weibliche), welche, wie wir weiter unten sehen werden, die geschlechtliche Fortpflanzung dieses Parasiten außerhalb des menschlichen Blutes im Tierkörper besorgen.

Diese Halbmonde treten bald mit stumpfen, abgerundeten Enden, bald mit spitzen Enden auf, das Pigment liegt vorzugsweise um die Kernsubstanz herum und die nach Ziemann-Romanowski sich rot färbenden Substanzen des Kernes sind bei den Mikrogameten reichlicher vorhanden, als bei den Makrogameten.

Die Halbmonde entwickeln sich ebenfalls in den roten Blutkörperchen und zwar sollen sie nach Bignami und Bastianelli im Blute des Knochenmarkes des Menschen entstehen; häufig sieht man an der konkaven Seite der Halbmonde noch einen kleinen Rest von Blutkörperchensubstanz.

Geißelfäden kommen sowohl an den Sphären der Tertian- und Quartanparasiten, wie bei der weiteren geschlechtlichen Entwicklung der Halbmonde zur Beobachtung, sie zeigen im frischen Blutpräparate lebhafte Bewegungen und peitschen und verschieben dadurch die in ihrer Nachbarschaft liegenden Blutzellen. Die Geißeln sind sehr fragil und gehen bei der Anfertigung von Trockenpräparaten leicht zugrunde. Nach Mannaberg kann man die Bewegungen der Geißeln 15—30 Minuten lang beobachten, dann werden die Bewegungen schwächer und sistieren schließlich, häufig trennen sich auch die Geißeln vom Parasitenleib und schwimmen frei im Blutserum.

Während die meisten Autoren diese Geißeln früher lediglich als Produkte des Absterbens der Parasiten, als „Agonie"-Erscheinungen ansahen, war Mannaberg der Ansicht, daß sie im Gegenteil eine höhere Entwicklungsstufe des Parasiten anzeigten und eine Anpassung des Parasiten an saprophytische Verhältnisse vermittelten.

Nach den neueren Ansichten finden sich geißeltragende Gebilde, wie gesagt, bei allen Formen der Malariaparasiten und sind auch bei den Tertian- und Quartanparasiten als Typen des geschlechtlichen Entwicklungsganges aufzufassen, so daß sie tatsächlich keine Agonieerscheinungen darstellen, sondern, wie Mannaberg richtig erkannt hatte, im Gegenteil der Ausdruck eines höheren Entwicklungsganges sind.

Über Vorstufen der Malariaparasiten berichtet A. Plehn folgendes: Bei zahlreichen Untersuchungen an Europäern, welche in voller Gesundheit in Kamerun anlangten, fanden sich nach einigen Wochen des dortigen Aufenthaltes auffällige Herabsetzungen des Hb-Gehaltes im Blute, ohne daß Fieber aufgetreten und eine Malaria- oder Dysenterieinfektion manifest geworden wäre.

Im Blute dieser Leute fand Plehn spärliche, basophile, grobe Körner in den Erythrocyten, welche er als Vorstufen der bekannten Malariaparasiten ansieht, zumal sich an manchen dieser Körner der obenerwähnte kleine ringförmige Parasit anzuschließen scheint.

Diese Körner bringt Plehn in nahe Beziehung zu den hämoglobinurischen Anfällen der bösartigen Tropenfieber, da sie vor den Anfällen reichlich im Blute vorhanden waren, nach dem Anfalle aber daraus geschwunden waren.

Über den **Untergang der Parasiten** im Körper des Menschen ist soviel mit Sicherheit zu sagen, daß die meisten nicht zur Segmentierung gelangenden Formen von selbst zerfallen und zugrunde gehen und die lebensfähigen durch die Einwirkung des Chinin getötet werden. Außerdem aber hat Metschnikoff auf die dem Körper eigentümlichen Schutzmittel gegen diese Parasiten aufmerksam gemacht und gezeigt, daß die Phagocyten der Milz und des Knochenmarkes eine sehr energische Verteidigungstätigkeit den Parasiten gegenüber entwickeln, Angaben, welche von Bignami im wesentlichen bestätigt sind. Eine Vernichtung der Parasiten durch die Leukocyten des zirkulierenden Blutes ist bisher nicht beobachtet worden.

Bei Sektionen findet man nach schweren Malariainfektionen häufig Verstopfungen der Kapillaren im Gehirn, der Leber, Milz usw. durch die schwarzpigmentierten Parasiten und schollige Zerfallsprodukte derselben, wie dies zum Teil schon den älteren Ärzten bekannt war.

Die Entwicklung der Malariaparasiten im Tierkörper (Sporogonie).

Es kann keinem Zweifel unterliegen, daß die neuere Lehre von der Malariainfektion des Menschen durch die Mücken und damit auch die Lehre von der Entwicklung der Parasiten im Mückenleibe von R. Roß begründet worden ist, welcher auf Anregung von Manson im Jahre 1896 Melariakranke von Moskitos stechen ließ und beobachtete, daß die Parasiten im Darme der Insekten sich weiter entwickelten, zum Teil Geißeln bildeten und daß der Detritus von Moskitos, welche mit dem Blute von Malariakranken genährt waren, in Wasser aufgelöst und von 10 gesunden Menschen getrunken, bei dreien derselben Fieber erzeugte, so daß hiernach eine Übertragung durch die im Moskito sich entwickelnden Parasiten auf den Menschen wahrscheinlich gemacht, wenn auch noch nicht erwiesen wurde.

Den direkten Nachweis der Übertragung der Parasiten konnte R. Roß im Jahre 1898 zwar nicht an Menschen, sondern an Vögeln

in überzeugender Weise führen, indem es ihm gelang, gewöhnliche Moskitos (grey Mosquito), d. h. Culex pipiens, mit Blut von Sperlingen zu infizieren, welche eine Hämosporidie „Proteosoma“ beherbergten. Roß wies nach, daß diese Blutparasiten von den Mücken aufgenommen werden, im Verdauungskanal zur Entwicklung gelangen und hier Sporen bilden, welche mit dem Stiche der Mücke auf gesunde Vögel übertragen werden und hier eine typische Infektion hervorrufen.

Mag auch an den Einzelheiten der Roßschen Untersuchungen manches unrichtig sein, wie Grassi neuerdings hervorhebt, und mögen italienische Autoren, wie eben dieser Autor in langen Prioritätserörterungen ausführt, schon zu Anfang der neunziger Jahre ähnliche Gedanken über das Verhältnis von Moskitos zu den Malariaparasiten ausgesprochen haben, so gebührt doch Roß das unbestreitbare Verdienst, durch die Tat, d. h. durch positive Experimentalergebnisse, den Anstoß zu den weiteren Beobachtungen gegeben zu haben, die in den letzten Jahren in großer Fülle publiziert worden sind.

In exakterer Weise wurde ebenfalls bei einer Vogelhämosporidie, dem Halteridium des Krähenblutes, die Infektion durch Mücken von Mac Callum nachgewiesen. Dieser Autor fand, daß auch bei Halteridium eine Infektion durch Culices stattfindet, und daß sich in diesen Mücken Differenzen des Halteridium ausbilden, welche männlichen und weiblichen Charakter haben, und daß eine echte Befruchtung eintritt, als deren Produkt ein resistenter Körper entsteht, welcher durch den Intestinaltraktus der stechenden Mücke in das Blut gesunder Tiere und hier weiterhin zur Entwicklung gelangen kann.

Mac Callum machte 1898 darauf aufmerksam, daß die Malariaparasiten wahrscheinlich ähnliche Erscheinungen darbieten.

Das Verdienst, die Übertragung der menschlichen Malaria auf die Mücke und von dieser wieder auf den Menschen nachgewiesen zu haben, gebührt Bignami, Bastianelli und Grassi, welche in den Jahren 1898 und 1899 zahlreiche Versuche mit Mücken vom Genus Anopheles anstellten, welche ergaben, daß im Leibe dieser Mücken ein besonderer Entwicklungszyklus stattfindet, als dessen Endprodukte „Sporen“ gebildet werden, die durch den Stich der Mücke auf das menschliche Blut übertragen werden und hier wieder die oben geschilderte ungeschlechtliche Entwicklung bis zur Reifung durchmachen.

Diese Untersuchungen sind sowohl für die Parasiten des Tertianfiebers, wie des Quartan- und tropischen Fiebers durchgeführt und sind besonders bei den letzteren so weit sichergestellt, daß die Hauptpunkte in der geschlechtlichen Entwicklungsweise dieser Parasiten geklärt erscheinen.

Dieser Entwicklungsgang der Parasiten im Mückenleibe wird nach Schaudinn als Sporogonie, nach Grassi als Amphigonie bezeichnet.

Prinzipiell wichtig ist, daß diese Entwicklung nicht von den zur Segmentation gelangenden Formen der Tertian- und Quartanfieber und ebensowenig von den kleinen Ringformen der Tropica ausgeht, sondern bei den beiden erstgenannten von den freien Sphären und besonders den Geißel tragenden Körperchen und bei den tropischen Formen von den Halbmonden, die nach dieser Richtung bisher am besten erforscht sind.

Diese Produkte des ungeschlechtlichen Entwicklungszyklus im menschlichen Blute sind demnach die Gameten, welche sich, wie Grassi und Dionisi, Bignami und Bastianelli nachgewiesen haben, im Magenlumen der Mücke entwickeln. Bei den Halbmondformen kann man zwei Formen unterscheiden, von denen die eine viel Chromatinsubstanz (nach Romanowsky-Ziemann gefärbt) zeigt, während die andere weniger davon besitzt. Die erstere nun entwickelt sich in der Mücke zur männlichen Form, der Mikrogamete (Schaudinn) oder Mikrospore (Grassi), welche Kugelgestalt annimmt und Geißelfäden erhält, die ihrerseits Chromatinsubstanz besitzen, wie von Sacharoff nachgewiesen wurde.

Die zweite Form entwickelt sich ebenfalls zur Kugelgestalt und stellt die weibliche Form, die Makrogamete oder Makrospore dar; diese werden durch Eindringen der Mikrogameten befruchtet, ein Vorgang, der bei den menschlichen Parasiten bisher noch nicht direkt beobachtet worden, aber von Mac Callum bei Halteridium gesehen worden ist.

Die befruchtete Makrogamete, welche Copula oder Zygot oder Amphiont genannt wird, vollzieht ihre Entwicklung nach Grassi in der ersten Periode im Magenlumen, in der zweiten Periode in der Tunica elastico-muscularis des Magens.

In der ersten Periode nimmt der anfänglich runde Makrogamet eine längliche gestreckte Form an (Würmchen nach Grassi), die Schaudinn als Ookinet bezeichnet, in der eine Verschmelzung der Kerne der beiden Formen eintritt. Diese Entwicklungsstufe zeigt Eigenbewegung, eine längliche Gestalt von etwa 20 μ Länge und Pigmentierung, sie drängt nach Grassi in dem Epithel des Magens vorwärts bis in die Tunica elastico-muscularis, welche eine Kapsel um den Parasiten bildet, in welcher die weitere Entwicklung und Reifung vor sich geht, wobei die Parasiten nach Grassi eine sehr verschiedene Größe erreichen, die zwischen 30 und 90 μ schwankt.

Allmählich nimmt die Oocyste eine kugelige Gestalt an und ragt

wie ein Buckel in die Leibeshöhle vor, die Kerne derselben vermehren sich durch direkte Kernteilung in großer Massenhaftigkeit, um jedes Kernteilchen gliedert sich eine kleine Plasmaportion, welche zunächst kugelig ist, später zu langem fadenförmigen Gebilde, dem Sporozoiten (Schaudinn wie auch Grassi) auswächst. Diese sind zu langen parallelen Bündeln um unregelmäßige schollige Gebilde angeordnet, welch letztere als „Restkörper", d. h. als Überbleibsel des Cytoplasma des Parasiten verschiedenartige, rundliche und gestreckte regellose Klümp-

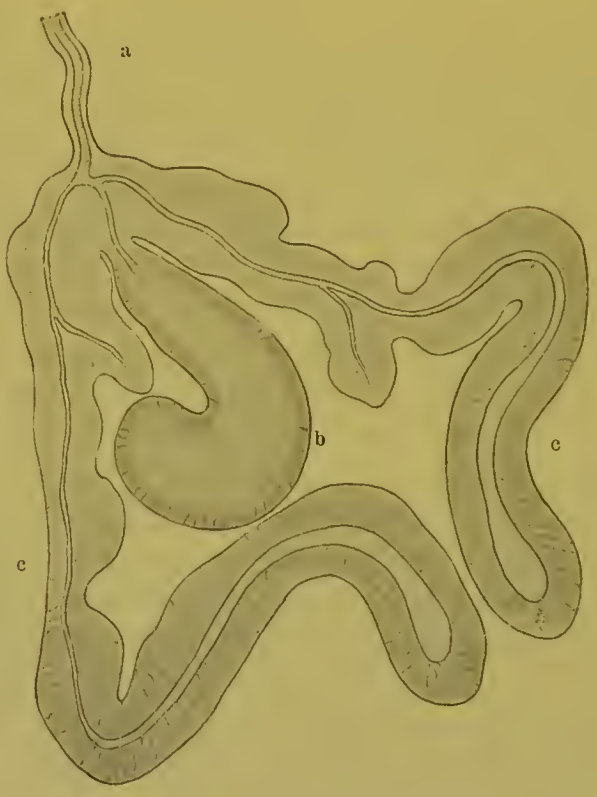


Fig. 30. Eine der beiden Speicheldrüsen von Anopheles.
a = Ausführungsgang. b = Mittlerer Tubus. c c = paarige Drüsenschläuche (nach Grassi).

chen darstellen, auf denen die Sporozoiten rechtwinkelig reihenweise angeordnet sind.

Wahrscheinlich durch Quellung des Restkörpers tritt schließlich eine Berstung der reifen Oocyste ein; die Sporozoiten, welche nach Grassi bis 10000 in einer Cyste betragen können, werden in die Leibesflüssigkeit der Mücke ergossen, haben eigene Beweglichkeit und sammeln sich zumeist in den Speicheldrüsen an, wo sie sich ruhend verhalten, bis sie durch den Stich der Mücke in das Blut eines Menschen gelangen, wo sie den oben beschriebenen Zyklus der Schizogonie durchmachen.

Erwähnt sei noch, das man bis zu 200 derartiger Oocysten im Magen einer einzigen Mücke beobachtet hat.

Der ganze Entwicklungsgang im Mückenleibe vollzieht sich nach den italienischen Autoren bei Temperaturen um 30° C am günstigsten, während bei 17° C nnd abwärts die Entwicklnng nicht mehr stattfindet.

Die Dauer der geschlechtlichen Entwicklung bis zur Reife dauert bei der Tropica etwa 8 Tage.

Ähnlich ist der geschlechtliche Entwickelungsgang auch bei den Parasiten der Tertiana, und anch hier beträgt die Dauer etwa 8 Tage nnd das Temperaturminimum liegt bei 17° C, während für die Quartanparasiten das Minimum etwas niedriger zu sein scheint, ein Punkt, der noch der Sicherstellung bedarf.

Die schematische Darstellung auf der nächsten Seite ist nach dem Werk von Grassi gezeichnet und erläutert in übersichtlicher Weise den doppelten Entwicklungsgang der Parasiten.

Künstliche Malariainfektion des Menschen.

Im Anschluß an diese allgemein biologischen Eigenschaften der Parasiten seien kurz die Impfversuche erwähnt, welche zuerst von Gerhardt im Jahre 1884 mit dem Blute von Intermittenskranken ausgeführt wurden, wonach die geimpften Personen an demselben quotidianen Fiebertypus erkrankten. Diese Versuche wurden später von Baccelli, Bein, Gualdi nnd Antolisei, Di Mattei, Calandruccio, Bignami, Mannaberg, Celli und Santori, Bastianelli und Bignami wiederholt, und es fanden sich bei den Geimpften, mit ganz geringen Ausnahmen (Bein), dieselben Fiebertypen nnd Parasiten im Blnte, wie bei den Kranken, denen das Blut entnommen war.

Diese Versuche wurden mit dem Blute verschiedenster Intermittensformen ausgeführt und zwar in der Menge von 4 ccm intravenös oder subkutan bis herunter zu Bruchteilen eines Tropfens.

Es fanden sich nach der Impfung sowohl die Formen der Tertiana, wie der Quartana und Tropica im Blute, und es zeigte sich, daß, abgesehen von den einfachen Fiebertypen der regulären Tertiana und Quartana, deren Parasiten auch bei den Impflingen stets in derselben Entwicklungsform wiederkehren, noch quotidiane und irreguläre Fiebertypen durch kombinierte Infektion des Blutes in folgender Weise zustandekommen können:

Es können quotidiane Fieber dadnrch entstehen, daß im Blute zwei Generationen des Tertiantypus der Parasiten oder drei Generationen des Quartantypus vorhanden sind, welche an aufeinander folgenden Tagen

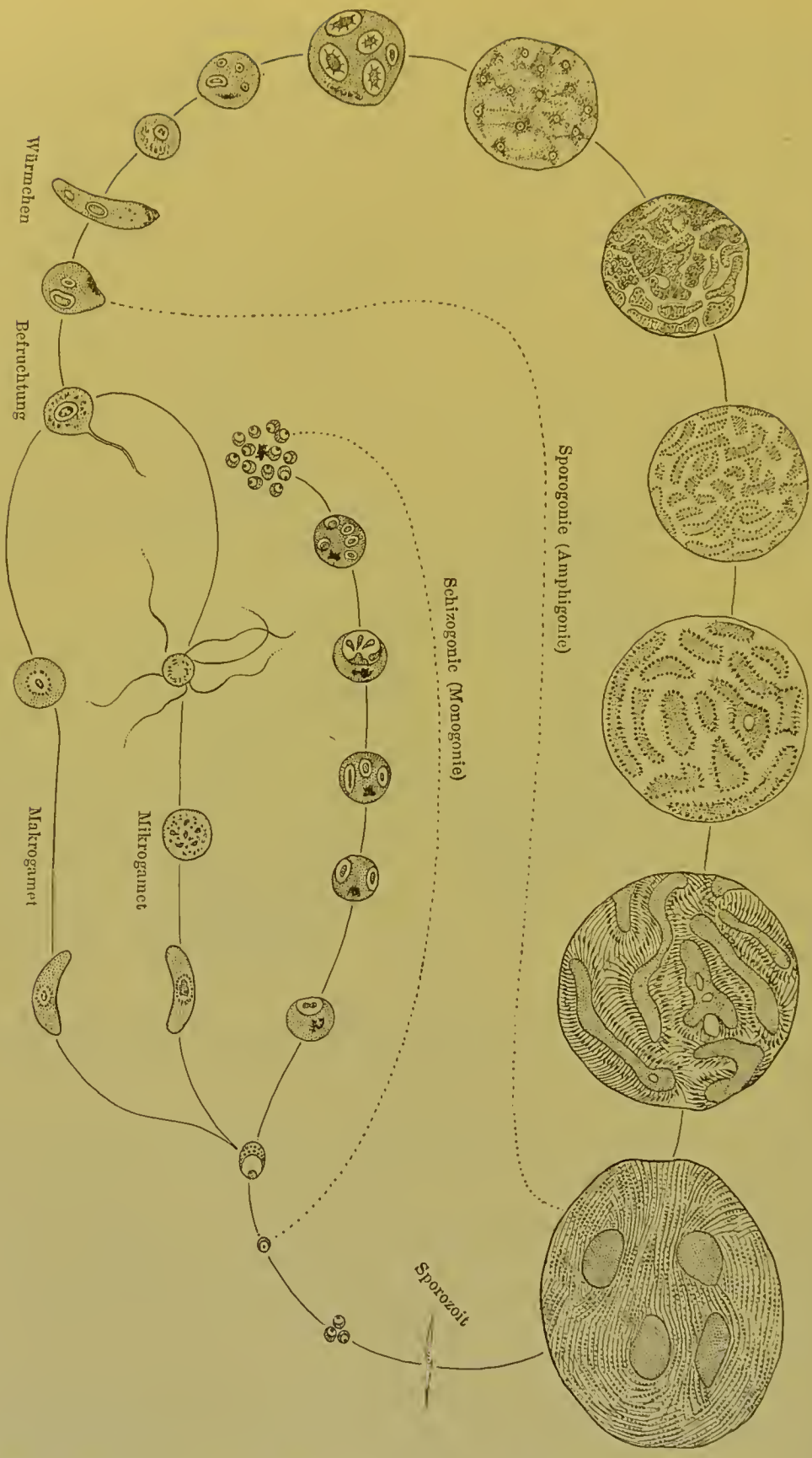


Fig. 31. Schematische Darstellung des doppelten Entwicklungszyklus der Malariaparasiten (nach Grassi).

zur Reifung gelangen und demnach täglich einen Fieberanfall hervorrufen, so daß man einen quotidianen Fiebertypus vor sich hat, der auf einer Intermittens tertiana duplicata oder Intermittens quartana triplicata beruht, Fiebertypen, die auch den älteren Ärzten keineswegs unbekannt waren.

Die Ansicht der meisten Autoren geht heute dahin, daß es einen selbständigen Quotidiantypus der Malaria mit spezifischem Parasiten nicht gibt, daß vielmehr alle quotidianen Fieber durch diese Kombination mehrerer Parasitengenerationen zu erklären sind.

Ebenso werden die irregulären und kontinuierlichen Fieber, welche besonders in den warmen Ländern häufig auftreten, durch Mischinfektionen mit verschiedenen Parasitentypen erklärt, und es scheinen besonders die tropischen Parasitenformen oft mit Tertianparasiten einerseits und mit Quartanparasiten andererseits kombiniert im Blute vorzukommen.

Die Inkubationsdauer der Malaria wurde bei künstlicher Infektion sehr verschieden gefunden und wechselte zwischen vier und 30 Tagen.

Bei natürlicher Infektion ist die Dauer ebenfalls sehr schwankend, und Mannaberg gibt auf Grund seiner Statistik an, daß sie bei Tertiana 6—21 Tage, im Mittel 11 Tage, bei Quartana 11—18 Tage, im Mittel 13 Tage und bei den tropischen Formen im Mittel 14 Tage beträgt, während R. Koch bei den letzteren 12 Tage für das Mittel hält.

Alle Angaben über sehr kurze Inkubationsdauer von wenig Stunden sind mit Vorsicht aufzunehmen, denn da der Ausbruch des Fiebers an die Entwicklung der Parasiten gebunden ist, so ist es nicht gut erklärlich, wie schon nach wenig Stunden die in das Blut eingeführten Parasiten in so großer Menge zur Reifung gelangen sollten, um einen Fieberanfall zu erzeugen.

Ähnlich zweifelhaft sind die Angaben über eine überlange Inkubation von mehreren Monaten, von welcher manche Autoren berichten. Nach Mannaberg muß man sich vorstellen, daß bei diesen Kranken die Symptome der Primärinfektion so leicht gewesen sind, daß sie nicht bemerkt worden sind, daß die Infektion zunächst spontan ausgeheilt ist, aber durch zurückgebliebene Keime nach Monaten ein Recidiv aufgetreten ist, welches dann fälschlicherweise als Ersterkrankung aufgefaßt wird.

Daß die Keime der Malariaparasiten tatsächlich lange Zeit im Körper latent vorhanden sein und nach monatelanger fieberfreier Pause Recidive hervorrufen können, wird von den verschiedensten Autoren berichtet.

Die natürliche Malariainfektion des Menschen.

Über die Art und Weise der Übertragung der Malaria auf den Menschen gab es bis vor kurzem drei Theorien, nach welchen die Infektion erfolgen sollte:

1. durch die Luft,
2. durch das Wasser,
3. durch Stiche von Mücken.

Die erste Theorie hat bekanntlich der Krankheit ihren Namen verliehen, denn „Malaria" ist entstanden aus dem italienischen „Malaria", schlechte Luft. Diese Theorie stützte sich auf zahlreiche Beobachtungen über Erkrankungen infolge von Aufenthalt in Fiebergegenden, wo besonders zur Abendzeit die von den Sümpfen aufsteigenden Luftschichten gefährlich sein sollen. Übertragungen der Malaria durch die Winde sollen, allerdings nur auf kurze Distanzen, nach den älteren Beobachtungen von Lancisi vorkommen. Besonders von Schiffen, welche an Malariaküsten ankerten, wurde berichtet, daß die Schiffsmannschaft frei blieb, wenn sie an Bord gehalten wurde, daß aber Erkrankungen vorkamen, wenn der Wind vom Lande wehte.

Eine Eisenbahnfahrt zur Nachtzeit durch Malariagegenden sollte zur Infektion führen, wenn die Fenster des Coupés geöffnet waren, und viele ähnliche Beobachtungen wurden auf eine Infektion durch die Luft bezogen, in welcher die Malariakeime suspendiert erhalten sein und durch die Einatmung zur Infektion führen sollten.

Es würde zu weit führen, die Theorien der Luftübertragung hier im einzelnen zu schildern, zumal dieselben sich nicht auf Experimentaluntersuchungen, sondern auf Wahrscheinlichkeitsschlüsse stützen. Alle diese Theorien gelten nach Ansicht der erwähnten italienischen Autoren für beseitigt, da nicht die Luft als Träger der Malariakeime anzusehen ist, sondern die in der Luft fliegenden und mit den Luftströmungen fortgeführten Stechmücken.

Ebenso ist die zweite Theorie der Übertragung durch das Trinkwasser, welche früher auf Grund allgemeiner epidemiologischer Untersuchungen für manche Gegenden als gesichert galt, aufgegeben worden, und auch die Möglichkeit, daß die Malariasporen aus Mückenleibern in Trinkwasser gekommen sein und vom Magendarmkanal aus zur Resorption gelangt sein könnten, wird neuerdings von Grassi vollständig abgelehnt. Nach diesem Autor bleiben weder Parasiten aus dem menschlichen Blute noch aus dem Mückenleibe im Wasser am Leben, sondern sterben sehr bald ab, und auch die Sporozoiten können, ohne encystiert zu sein, außerhalb des Tierkörpers nicht entwicklungsfähig bleiben. Grassi führt auch Experimente an, bei denen infizierte

Mücken verschluckt worden sind, aber keine Infektion vom Magendarmkanal aus hervorgerufen haben.

Viel zitiert werden auch die Experimente von Celli, welcher gesunde Menschen Wasser aus den Pontinischen Sümpfen trinken ließ und keine Infektion danach auftreten sah.

Es bleibt somit nur der dritte Modus der Infektion durch den Insektenstich übrig, welcher von den italienischen und auch anderen Autoren heute als die einzige Möglichkeit der Übertragung der Malaria angesehen wird, während jeder Zweifel an dieser ausschließlichen Gültigkeit der Mückeninfektion von diesen Autoren geradezu mit Leidenschaftlichkeit bekämpft wird.

Während wir oben sahen, daß die Vogelmalaria durch die gewöhnlichen Mücken, die Culices, übertragen wird, ist nach den Erfahrungen der Italiener nur das Genus Anopheles als Übertrager der menschlichen Malaria anzusehen. Diese Autoren erklären die Anopheles als „Wirte" der Parasiten, da letztere hier den geschlechtlichen, d. h. den höheren Entwicklungsgang durchmachen, während R. Koch diese Mücken als „Zwischenwirte" ansieht, da sie immer einer Infektion durch menschliches Blut ausgesetzt sein müssen, um Träger der Parasiten zu sein.

In diesem letzteren Punkte stimmen auch die italienischen Autoren zu, und es resultiert hieraus einer der Fundamentalsätze der neuen Lehre, **daß die Infektion der Mücken nur von malariakranken Menschen erfolgen kann.**

Alle Einwendungen hiergegen, daß z. B. Malaria in ganz unbewohnten Gegenden acquiriert werden kann, werden von Grassi zurückgewiesen, da niemals mit Sicherheit auszuschließen ist, daß bei Expeditionen in solche Gegenden die Malaria durch die Menschen eingeschleppt sei und die Mücken hierdurch Gelegenheit gehabt haben, sich zu infizieren. Die Ansicht der italienischen Autoren ist, wie erwähnt, daß nur die Anopheles imstande sind, die Malaria zu übertragen, und es resultiert hieraus der zweite Fundamentalsatz, daß **Malaria nur da vorkommt, wo Anopheles vorhanden sind.**

Ich lasse hier die Abbildung (S. 752) eines Anopheles in starker Vergrößerung, sowie die Fühler und Flügel von Culex und Anopheles zur Orientierung folgen.

Bekanntlich haben die Experimentalergebnisse der italienischen Autoren zu sehr erfolgreichen prophylaktischen Maßnahmen in den schlimmen Malariagegenden Italiens geführt, über deren Durchführung Celli ausführlich berichtet. Kurz gesagt, ist es gelungen, durch ausgiebigen Schutz gegen Mückenstiche durch Drahtmasken, vergitterte Fenster usw. die Arbeiter in diesen Gegenden gegen

die Infektion zu schützen, es scheint demnach für Italien die alleinige Übertragung der Krankheit durch die Mücken erwiesen.

In anderer Weise erstrebt R. Koch den Schutz gegen die Infektion in tropischen Gegenden dadurch, daß er die Parasiten

Fig. 32. Anopheles.

Fühler, Taster, Rüssel, Flügel von Anopheles.

Fühler, Taster, Rüssel, Flügel von Culex.

im Blute des Menschen durch ausgedehnten Chiningebrauch vernichtet und damit den Mücken die Gelegenheit zur Infektion entzieht.

Beobachtungen über Malariainfektion in kälteren Gegenden.

So interessant die Untersuchungen an den Stechmücken sind, so ist doch schwer verständlich, wie man auf Grund der bisherigen Untersuchungen dazu kommen kann, jeden anderen Übertragungsmodus auszuschließen. Es scheint mir vielmehr dringend geboten, mit allen Hilfsmitteln zu untersuchen, ob nicht die durch viele praktische Untersuchungen gestützte Annahme einer Übertragung durch das Wasser neben der Moskitoübertragung zu Recht besteht. Es scheint mir

nicht berechtigt, die Erfahrungen gewisser warmer Länderstriche, wie z. B. gerade in Italien, ohne weiteres zu generalisieren und z. B. auch auf unsere Verhältnisse im gemäßigten Klima zu übertragen.

Gerade in den gemäßigten Zonen, wie z. B. in Deutschland, wo einerseits die Temperaturunterschiede in den einzelnen Jahreszeiten viel größer sind und wo andererseits die Malariaerkrankungen nicht so allgemein verbreitet sind, wie z. B. in Italien, dürften sich für epidemiologische Forschungen die günstigsten Verhältnisse bieten. Denn es ist ohne weiteres klar, daß die Rolle der stechenden Insekten in Deutschland nur eine zeitlich sehr beschränkte sein kann, weil sich nur in wenigen Monaten hier die Bedingungen für die Entwicklung der Parasiten im Mückenleibe finden, von welchen wir oben berichteten und von welchen die wichtigste ist, daß zu dieser Entwicklung eine Temperatur von 18—30° C. notwendig ist. Ferner kommt noch in Betracht, daß das Stechen selbst von unseren einheimischen Mücken nur in verhältnismäßig wenig Monaten ausgeübt wird.

Neben diesen epidemiologischen Forschungen befinden wir uns einstweilen in der großen Schwierigkeit, daß wir zuverlässige allgemeine Statistiken über das Auftreten der Malaria nicht besitzen und nur auf die Daten einzelner Krankenanstalten angewiesen sind, welche aber kaum eine Rolle spielen können, da heutzutage eine verhältnismäßig außerordentlich geringe Zahl von Malariakranken bei uns die Hospitäler aufsucht.

Interessant ist es dagegen, aus früheren Jahren solche Krankenhausstatistiken zu betrachten, als noch die Malaria in großem Umfange herrschte und zahlreiche Menschen deswegen die Hospitäler aufsuchten.

So findet sich z. B. eine Statistik aus der Mitte des vorigen Jahrhunderts von Wunderlich angeführt, welcher im Verlaufe von fünf Jahren im Leipziger Jakobshospital 401 Fälle von Malaria beobachtete. Von diesen Fällen begannen:

im Januar	4	Fälle	im Juli	35	Fälle
Februar	8	„	August	35	„
März	28	„	September	25	„
April	67	„	Oktober	3	„
Mai	116	„	November	10	„
Juni	65	„	Dezember	5	„

Diese Übersicht ergibt, daß vom März bis zum Mai ein starker Anstieg der Erkrankungen erfolgte, und steht im Gegen-

satze zu den Anschauungen, welche Griesinger und nach ihm andere anscheinend ohne sichere statistische Unterlagen dahin vertraten, daß die Malariaerkrankungen in unseren Gegenden ihr Maximum an Ausbreitung und Intensität im Spätsommer und Herbst aufweisen und nur ausnahmsweise schon im Hochsommer.

In ganz auffälliger Übereinstimmung mit diesen Zahlen von Wunderlich stehen die statistischen Ermittelungen der Sanitätsberichte der Armee, welche zurzeit das einzig brauchbare Material zur Beurteilung der Morbidität an Malaria in Deutschland liefern, und ich lasse hier Auszüge aus den Sanitätsberichten folgen.

Überblickt man in den Sanitätsberichten eine Reihe von solchen Jahren, die zahlreiche Malariaerkrankungen gezeitigt haben, wie dies z. B. in den achtziger Jahren der Fall war, so erscheinen besonders zwei Armeekorps stark betroffen, nämlich das I. (Ostpreußische) und das V. (Posensche), also gerade die in den beiden östlichsten Provinzen der Monarchie garnisonierenden Korps.

Faßt man nun die Malariaerkrankungen dieser beiden Korps für einen mehrjährigen Zeitraum zusammen, wie dies in dem Sanitätsberichte für 1884—1888 geschehen ist, so finden sich folgende absolute und auf Tausend der Iststärke berechneten Krankheitszahlen (siehe Tabelle):

1884—88	I. Armeekorps		V. Armeekorps	
	absolute Zahl	‰ der Iststärke	absolute Zahl	‰ der Iststärke
April	395	3,7	359	3,8
Mai	689	6,3	631	6,7
Juni	854	7,6	656	6,8
Juli	844	7,5	562	6,0
August	503	4,5	396	4,1
September	237	2,5	201	2,4
Oktober	148	1,7	159	2,2
November	143	1,4	147	1,6
Dezember	110	1,0	124	1,3
Januar	147	1,4	205	2,2
Februar	140	1,3	151	1,6
März	149	1,4	170	1,8

Diese Zahlen zeigen, daß ein rapides Ansteigen der Malariaerkrankungen vom März zum April erfolgt, daß die Höhe der Erkrankungen im Juni eintritt und zum August und September ein fast ebenso steiler Absturz der Zahlen bemerkbar ist, wie der Anstieg

in den Frühlingsmonaten steil war. Genau dieselben Verhältnisse finden sich auch in den anderen Berichtsjahren, nur daß hier manchmal schon im März die Kurve stärker ansteigt.

Bleiben wir bei den Kurven der beiden, in den östlichen Provinzen garnisonierenden Korps, so zeigen uns die absolut exakten Zahlen, daß schon im Beginn des Frühjahrs eine ausgebreitete Infektion mit Malariakeimen stattfindet zu einer Zeit, wo gerade in diesen Gegenden von Mückenstichen nur ganz ausnahmsweise die Rede sein kann, denn bei den klimatischen Verhältnissen im Osten unser Monarchie beobachtet man gegen Ende März und im April wohl zeitweise ein „Spielen" der Mücken im Freien an den seltenen sonnigen Tagen, ein „Stechen" der Insekten ist in dieser Zeit fast ausgeschlossen.

Dagegen sehen wir gerade in den heißen Monaten, wo die Insekten am intensivsten stechen, im Juli und August die Kurve steil absinken, trotzdem gerade in diesen Monaten wie im September der Soldat bei den Manövern am stärksten der Einwirkung der Stechmücken ausgesetzt ist.

Lassen sich schon diese epidemiologischen Daten nicht wohl mit der exklusiven Theorie der Insektenstichinfektion in Übereinstimmung bringen, so verdient ein ferneres Moment, welches in den Sanitätsberichten der Armee zutage tritt, die größte Beachtung, nämlich die auffällige Verringerung der Erkrankungsfälle an Malaria in der Armee im Verlaufe der letzten Jahrzehnte. Während nämlich im Jahre 1869 im ganzen 54,6 Malariaerkrankungen auf 1000 Mann vorkamen, sank diese Zahl auf 14 pM. im Anfang der achtziger Jahre und auf 0,55 pM. im Berichtsjahre 1895/96.

Es ist angesichts dieser enormen Verringerung der Krankheitsfälle von größtem Interesse, daß in den Sanitätsberichten von maßgebender Stelle die Gründe für diese günstigen Verhältnisse darin gesehen werden, daß in gewissen, von Malaria stark heimgesuchten Garnisonen die Wasserläufe reguliert, bessere Kasernen auf erhöhter Lage und Sandboden gebaut sind und besonders auch, daß für gutes Trinkwasser gesorgt worden ist.

Tatsächlich weist das gehäufte Auftreten der Malaria in den ersten kühlen Frühlingsmonaten in unseren kältesten Provinzen darauf hin, daß neben den Insektenstichen noch andere Wege der Malariainfektion bestehen müssen, und wenn Autoren wie Celli u. a. sich gegenüber der Annahme einer Infektion durch das Trinkwasser lediglich auf die negativen Experimente mit dem Wasser der pontinischen und anderer Sümpfe stützen, so muß man dem gegenüberhalten, daß nicht in allen Gegenden das Wasser Träger der Infektionskeime zu sein

braucht, ebenso wie man sich in vielen Gegenden ungezählten Mückenstichen aussetzen kann, ohne Malariafieber zu akquirieren.

Die Blutparasiten, welche man bei zahlreichen im Wasser lebenden Tieren gefunden hat, weisen viele Ähnlichkeiten mit den Malariaparasiten des Menschen auf und legen den Gedanken nahe, daß ebenso wie der Moskito in der Luft auch irgend ein Zwischenwirt des Malariaparasiten im Wasser existieren mag, jedenfalls beweisen die hier mitgeteilten statistischen Erhebungen, daß es sicher noch verfrüht ist, von einer ausschließlichen Gültigkeit der Malariainfektion durch Insektenstiche zu sprechen, und daß es für die Prophylaxe sogar vielleicht bedenklich wäre, diese Theorie allgemein zu akzeptieren.

Klinische Bedeutung der Parasitenbefunde.

Die Bedeutung dieser Parasitenbefunde im Blute ist für die Diagnose und für die Therapie eine erhebliche. Positive Befunde besonders bei unregelmäßigen und verschleppten Formen von Intermittens, ferner positive Befunde bei solchen Individuen, welche Malaria vor längerer Zeit in südlichen Gegenden überstanden haben, besitzen, wie ohne weiteres verständlich ist, eine hohe Bedeutung. Auch die Dignität des einzelnen Falles wird durch den Befund z. B. von Halbmondformen in erheblicher Weise beeinflußt. Und endlich läßt sich für den gegebenen Fall aus dem Auftreten von Reifungsformen auf den bevorstehenden Ausbruch des Fieberanfalles, und aus dem Befunde von zahlreichen großen Formen auf die Dauer und Schwere des Falles, ein Rückschluß ziehen. Aber auch der negative Befund kann unter Umständen von erheblicher Bedeutung sein, besonders wenn er von einem geübten Untersucher bei mehrmaliger Wiederholung erhoben wird, und kann z. B. die Differentialdiagnose gegenüber intermittierenden Fiebern Tuberkulöser oder Septischer erleichtern.

Technische Schwierigkeiten der Untersuchung. Um indes ein sicheres Urteil bei der klinischen Untersuchung abgeben zu können, bedarf es sicherer Untersuchungsmethoden; denn wenn auch bei ausgesprochenen Fällen die Parasiten in reichlicher Zahl im Blute kreisen und relativ leicht zu finden sind, so bedarf es doch bei frischeren oder unregelmäßigen Fällen, welche gerade der Sicherung der Diagnose am notwendigsten bedürfen, häufig eines sehr sorgfältigen und stundenlangen Durchmusterns der mikroskopischen Präparate.

Die Hauptsache bei diesen Untersuchungen ist ohne Zweifel, vom frischen Blutströpfchen ein möglichst dünnes Präparat anzufertigen und dasselbe bei Vergrößerungen von mindestens 5—700 genau zu

durchmustern. Zu Beobachtungen von Bewegungen der Parasiten ist bei kühler Außentemperatur ein erwärmter Objekttisch notwendig. Beim Durchforschen dieser Präparate stellen sich nun dem Untersucher differentialdiagnostische Schwierigkeiten dar, welche sehr häufig durch die sogenannten Vakuolenbildungen in den roten Blutkörperchen hervorgerufen werden, d. h. eigentümliche farblose, kugelige oder unregelmäßige Bildungen, welche besonders bei verschiedener Schraubendrehung eine deutliche Bewegung zeigen und daher sehr leicht amöboide Bewegungen vortäuschen können.

Diese eigentümlichen Veränderungen an den roten Blutkörperchen, welche übrigens durch einen gewissen Glanz ihrer Konturen auffallen, enthalten natürlich kein Pigment, sind auch bei beliebigen anderen Kranken zu entdecken und beruhen meines Erachtens auf Kontraktilitätsvorgängen im Stroma der roten Blutkörperchen. Mit völliger Sicherheit kann man die Diagnose auf Hämatozoen stellen, wenn man in den endoglobulären Gebilden das Pigment deutlich erkennt oder bei scharfen Vergrößerungen, womöglich auf erwärmtem Objekttisch sich mit Sicherheit von den amöboiden Bewegungen überzeugen kann. Wenig ratsam ist es, in schwierigen Fällen die Diagnose lediglich aus dem gefärbten Präparate stellen zu wollen, denn es kommen hier auch andere Partikelchen in Betracht, welche die Farbstoffe gut annehmen und Parasiten vortäuschen können.

Über die Färbung selbst ist auf S. 29 das Nötige gesagt.

Das Verhalten des Blutes bei Malariainfektion.

Rote Blutkörperchen. Die Veränderungen, welche die roten Blutkörperchen bei allen Formen von Malariaerkrankungen erleiden, sind leicht verständlich, wenn man die im Vorhergehenden beschriebene Invasion der zahlreichen Mikroparasiten in die roten Blutzellen mit dem Ausgange in völlige Zerstörung berücksichtigt. Daß sich die Zahl der roten Blutkörperchen infolgedessen erheblich verringert, ist eine allgemein anerkannte Tatsache, und wie stark diese Verminderungen sein können, ergeben z. B. die älteren Beobachtungen von Kelsch, welcher nach 20—30 tägiger Dauer einer Intermittens die roten Blutkörperchen auf den fünften, ja auf den zehnten Teil des normalen Bestandes herabgesetzt fand. Auch andere Autoren, wie Boeckmann, Halla, Hayem, Dionisi, Schellong geben durchweg niedrige Zahlen im Verlauf von Intermittens an, welche nicht selten bis auf 1 Million und noch weniger in cmm heruntergehen. Besonders schnell ist anscheinend die Abnahme in der ersten Zeit der Erkrankung, während später die Abnahme in langsamerem Tempo erfolgt.

Dauert die Erkrankung längere Zeit, so finden sich auch morphologische Veränderungen an den roten Blutkörperchen; es treten zunächst Poikilocyten, dann Mikrocyten und Makrocyten auf und in sehr chronischen Fällen von Malariaerkrankungen, welche zur Entwicklung einer ausgesprochenen Malariakachexie führen, findet man Blutbefunde, welche durchaus analog denjenigen bei schwerster sogenannter perniciöser Anämie sind, d. h. neben einer Verringerung der roten Blutkörperchen auf minimale Zahlen die charakteristischen Krüppelformen, untermischt mit Makrocyten und Mikrocyten sowie Herabsetzung des Hb- und Eiweißgehaltes auf sehr niedrige Werte darbieten. Es können also diese schwersten chronischen Formen unter dem Bilde der perniciösen Anämie verlaufen.

Zu Zeiten regenerativer Neubildung findet man kernhaltige rote Zellen und zwar oft in großer Reichhaltigkeit im Blute.

Außer diesen numerischen und morphologischen Veränderungen an den Erythrocyten finden sich aber degenerative Erscheinungen an den Zellen, welche sich nicht ohne weiteres durch das bloße Vorhandensein der Blutparasiten erklären lassen.

Es sind dies **körnige Degenerationen der Erythrocyten,** welche sich erstens in den, vom Parasiten selbst befallenen Zellen finden können, zweitens aber — und das scheint mir wichtiger zu sein — auch in solchen Zellen auftreten, die frei von Parasiten sind.

Im Anschlusse an die erwähnte Arbeit von A. Plehn über basophile Körner in den Erythrocyten als Vorstufen der Malariaparasiten habe ich bei verschiedenen Intermittenskranken diese Bildungen studiert und dabei gefunden, daß, wenn man von den einzelnen groben Körnern A. Plehns absieht, sich bei jedem nicht allzu frischen Falle von Intermittens die typischen degenerativen Bildungen finden, wie sie auf Taf. I, Fig. 5 abgebildet und besonders im Blute von Bleikranken so leicht zu finden sind.

Ich habe inzwischen Gelegenheit gehabt, Blut von einheimischer Tertiana und Quartana, ferner von Tropica aus Westafrika, Ostafrika, Kuba und Brasilien zu untersuchen und habe degenerierte Erythrocyten stets der Menge nach proportional zu der Schwere der Infektion, d. h. zu der Menge der vorhandenen Parasiten und den anämischen Erscheinungen im Blute gefunden.

Auch hier konnte ich wie bei perniciöser Anämie das Verschwinden dieser massenhaft vorhandenen degenerativen Veränderungen mit der Beseitigung der Parasiten und der Besserung des Allgemeinbefindens z. B. bei einem Patienten mit schwerer westafrikanischer Tropica beobachten, der in das Charlottenburger Krankenhaus im Zustande hoch-

gradiger Anämie und Kachexie unmittelbar nach seiner Rückkehr aus Afrika eingeliefert wurde und hier unter mäßigen Chinindosen sich allmählich zu blühender Gesundheit erholte.

Diese Beobachtungen sprechen nach allen sonstigen Erfahrungen über das Auftreten dieser degenerativen Veränderung an den Erythrocyten für die Wirksamkeit einer toxischen Substanz bei Malariakranken, welche auf die Entwicklung der Parasiten zurückzuführen sein dürfte, da ihre Wirkung augenscheinlich aufhört, wenn die Infektion beseitigt ist.

Daß die Parasiten Giftstoffe produzieren, wurde zuerst von Golgi vermutet, und nach Roque und Lemoine besitzt der Urin nach überstandenem Malariafieberanfalle stark toxische Eigenschaften. Über die Giftstoffe selbst aber wissen wir noch nichts Sicheres.

Es wäre auch meines Erachtens noch an eine zweite Möglichkeit zu denken, die zur Erklärung der degenerativen Veränderungen im Blute heranzuziehen wäre. Wie im Kapitel „Pseudoleukämie“ auf S. 494 ausgeführt worden ist, muß man annehmen, daß bei manchen Milzschwellungen, deren Ursprung unbekannt ist, deletäre Stoffe in diesem hyperplastischen Organ gebildet werden können, die in die Blutbahn gelangen und anämisierend wirken, wie das bei der Bantischen Krankheit der Fall ist. Es ist ferner die chronische Malariakachexie, welche stets mit einem großen Milztumor einhergeht, in jüngster Zeit von verschiedenen Operateuren durch die Exstirpation der Milz geheilt worden, so daß die Annahme sehr nahe liegt, daß von einer chronischen Milzhyperplasie eine Autointoxikation eintreten kann, gleichviel, ob der primäre Anstoß zu der Wucherung des Milzgewebes von unbekannten Stoffen oder von den Malariaparasiten hervorgerufen worden ist. Schließlich ist auch daran zu erinnern, daß nach den Beobachtungen aus früherer Zeit, wo chronische Malariakachexie in unsern Gegenden noch eine häufige Erscheinung war, der Übergang dieser Kachexie in echte Leukämie, wie z. B. Mosler berichtet, nicht selten beobachtet worden ist. Nach den heutigen Anschauungen ist dieses Verhältnis so zu verstehen, daß durch einen chronischen, von der hyperplastischen Milz ausgehenden Reiz das Knochenmark in Proliferation versetzt worden ist, und auch diese Beobachtungen sprechen sehr dafür, daß ein chronischer Milztumor keine Quantité négligeable ist, sondern einen oft sehr schweren deletären Einfluß ausüben kann.

Nach diesen Erwägungen muß es unentschieden bleiben, ob die Giftwirkungen, welche wir bei vorgeschrittener Malariainfektion in dem Auftreten degenerativer Veränderungen der Erythrocyten beobachten, auf einer direkten Giftbildung von seiten der Malariaparasiten

beruhen, oder ob sie indirekt durch innere sekretorische Funktionen des hyperplastischen Milzgewebes hervorgerufen werden.

Vielleicht trifft diese letztere Annahme nur für die chronischen Malariakachexien zu.

Schüffner beschreibt schwach basophil sich färbende Tüpfelungen, die in den von den Parasiten befallenen roten Blutzellen auftreten, wenn die Erythrocyten nach Härtung an der Luft und 1% Formalinlösung durch Wasserspülung ihres Hb-Gehaltes beraubt waren. Diese Tüpfelungen sehen nach den Abbildungen von Schüffner ganz anders aus, als unsere körnigen Degenerationen, und der Autor selbst gibt keine ganz bestimmte Erklärung über ihre Natur.

Leukocyten. Beim Studium der Leukocyten fällt im Verlaufe dieser Erkrankungen auf, daß sich häufig melaninhaltige farblose Zellen antreffen lassen, welche, wie erwähnt, schon in früherer Zeit als Bestandteile des Blutes bei sog. Melanämie gesehen wurden, und welche auch heute noch unzweifelhaft eine wichtige diagnostische Bedeutung haben, da sie nur bei wenigen Krankheitszuständen gefunden werden. Die Zahl der Leukocyten ist nach Ansicht der meisten Autoren während der Fieberanfälle nicht vermehrt, ja es werden sogar Herabsetzungen der Zahl unter die Norm von Kelsch und Pée angegeben, und auch Halla und v. Limbeck fanden keine Vermehrung während des Fiebers. Andere Autoren jedoch, wie Fuhrmann und Boeckmann berichten über das Auftreten mäßiger Leukocytose. Eigene Beobachtungen, z. B. auch bei einem Falle hämoglobinurischer Malaria, ergaben ein Heruntergehen der Zahl der Leukocyten während der fieberhaften Periode bis unter die Norm und ein schnelles Ansteigen mit dem Beginne der Regeneration des Blutes.

Bei chronischen Formen von Malariaerkrankungen fand ich zu Zeiten fieberlosen Verhaltens leichte Vermehrungen der Zahl der Leukocyten. Kelsch hat dagegen bei den perniciösen Malariafiebern beträchtliche Vermehrungen gefunden, eine Angabe, die von Fuhrmann bestätigt wird. Bei den einfachen Formen von Intermittens besteht nach Kelsch eine gewisse Beziehung zwischen Milztumor und Leukocytenzahl, insofern die Zahl der Leukocyten um so geringer ist, je größer der Milztumor ist.

Eosinophile Zellen können, wie von Dolega, Aldehoff und von mir selbst früher konstatiert worden, bei Malaria relativ vermehrt im Blute auftreten, doch kann ich diesem Verhaltem der Zellen nach neueren Untersuchungen keinen besonderen Wert mehr beimessen, da es auch viele Malariafälle gibt, bei denen diese eosinophilen Vermehrungen fehlen.

Die Febris perniciosa haemoglobinurica (Schwarzwasserfieber).

Unter diesem Namen werden Fieberanfälle von eigentümlichem klinischen Verlaufe verstanden, welche wegen ihrer Bösartigkeit seit langem in einem besonders schlechten Rufe stehen und in neuester Zeit, seitdem sich das Interesse weiterer Kreise den Akklimatisationsbedingungen in tropischen Gegenden zugewandt hat, gerade von deutschen Ärzten im Gebiete unserer Kolonien in Afrika und im Großen Ozean des genaueren erforscht sind. Es handelt sich um die schwerste Form tropischer Fieber, welche kurzweg als „perniciöses Fieber“ oder als „Gallenfieber“, von den Engländern nach der dunklen Farbe des Urins als „Blackwater fever“ und daher von den Deutschen als „Schwarzwasserfieber“, von den Franzosen als „Fièvre bilieuse haematurique“ bezeichnet wird und dessen vornehmlichste Symptome schwerer initialer Schüttelfrost mit nachfolgendem unregelmäßigen Fieber, Benommenheit, Delirien, schweres Ergriffensein und starke Dissolution roter Blutkörperchen mit erheblicher Hämoglobinurie bilden.

Diese Fieber, welche keineswegs immer tödlich enden, sind von Schellong, Kohlstock, Steudel, A. und F. Plehn, Bérenger-Ferand, R. Koch, Tomaselli, Bastianelli beschrieben worden und auf Grund einer von Mense veranstalteten Sammelforschung hat A. Plehn im Jahre 1899 eine interessante Zusammenstellung über die Ansichten der verschiedenen Tropenärzte von der Natur dieser Krankheit gegeben.

In Kürze sei hier erwähnt, daß diese Fieber besonders in Westafrika, Ostafrika, Madagaskar, in Neu-Guinea, in Mittelamerika, Brasilien, aber auch in Griechenland, Italien und speziell in Sizilien vorkommen, während manche Gegenden, wie Algier, Holländisch-Indien, Vorder- und Hinterindien, Kleinasien und Syrien, trotzdem hier Malariafieber sehr häufig vorkommen, von diesen perniciösen Formen ganz oder fast ganz verschont sind.

Die Krankheit selbst besteht in schweren paroxystischen Anfällen von Hämocytolyse und gleicht in vieler Beziehung der oben besprochenen „paroxysmalen Hämoglobinurie“, die ohne Zusammenhang mit klimatischen und malarischen Ursachen auf unbekannter Basis entsteht.

Durch die plötzliche Auflösung massenhafter roter Blutkörperchen in der Blutbahn entsteht Hämoglobinämie, Leberschwellung mit Pleiochromie der Galle und Icterus sowie Hämoglobinurie. Der Paroxysmus geht mit schweren Allgemeinerscheinungen, wie Schüttelfrost, Fieber, Prostration einher, welch letztere sich bis zum Coma

steigern kann. Durch die großen Hämoglobinmassen können die Harnkanälchen verstopft werden, und es kann dann zu Anurie und Urämie kommen, ähnlich wie bei der Einwirkung bekannter schwerer Blutgifte, z. B. von Kali chloricum.

Die roten Blutkörperchen erleiden infolge der enormen Hämocytolyse eine starke numerische Verringerung, z. B. beobachtete Mannaberg bei einem derartigen Falle am vierten Tage der Erkrankung 3,131 Millionen rote Blutkörperchen und 60% Hb; am siebenten Tage 2,112 Millionen rote Blutkörperchen und 45% Hb. Ich selbst habe bei einem derartigen Kranken eine Abnahme der roten Blutkörperchen um vier Millionen in sechs Tagen beobachtet und ebenso berichten Steudel und Plehn über starke Herabminderungen der Zahl der roten Blutkörperchen und des Hb-Gehaltes bei diesen bösartigen Formen. Im frischen Blutpräparate sieht man bei einem derartigen Kranken, ähnlich wie bei Zuständen von paroxysmaler Hämoglobinurie, zahlreiche blasse, schattenartige Scheiben, welche lebhafte Gestaltsveränderungen zeigen, sich falten, kontrahieren, und als ausgelaugte, d. h. des endoglobulären Hb beraubte rote Blutscheiben zu erkennen sind.

Nach F. Plehn kann das Blut infolge von profusen Diarrhöen und Erbrechen, welche sich bei den Paroxysmen häufig einstellen, an Wasser verlieren und eingedickt werden.

Eine polynukleäre Leukocytose im Anschluß an die Anfälle beobachtete Bastianelli.

Über **das eigentliche Wesen** dieser hämoglobinurischen Fieber sind die Ansichten noch geteilt, und ich verweise für das spezielle Studium dieser Frage besonders auf die erwähnte Zusammenstellung von A. Plehn, welche die Ansichten einer großen Zahl erfahrener Tropenärzte über diese Frage enthält.

Die früher von einigen vertretene Meinung, daß diese perniciösen Fieber eine besondere Abart der tropischen Malariafieber und bedingt durch besondere Blutparasiten seien, ist fast von allen Autoren aufgegeben worden, da erstens unzweifelhaft öfters derartige Fieber beobachtet worden sind, bei denen das Blut frei von Parasiten war, und da sie ferner sowohl nach dem Überstehen von Tertiana-, Quartana-, wie Tropicaformen beobachtet sind (Vincenzi, Grocco, Koch, A. Plehn, Hughes), mithin kein Charakteristikum eines besonderen Malariatypus sind.

Von besonderer Wichtigkeit ist die von A. und F. Plehn hervorgehobene Eigentümlichkeit dieser hämoglobinurischen Fieber, daß sie in den heißen Gegenden den Europäer nicht in der ersten Zeit seines dortigen Aufenthaltes befallen, sondern erst, nachdem der Einwanderer monatelang im heißen Klima gelebt hat, und es ist

ferner die Tatsache festzuhalten, welche besonders von den italienischen Malariaforschern betont wird, daß diese Fieber niemals auftreten, wenn nicht Malariaerkrankungen vorangegangen sind.

Unzweifelhaft gehört also eine Disposition des Körpers zum Zustandekommen dieser Anfälle, welche nach R. Koch weder allein durch vorangegangene Malariaattacken, noch allein durch die Wirkung des Tropenklimas zu erklären sind, sondern seiner Ansicht nach von einer Kombination dieser beiden Faktoren herrühren. Es sei hier an die früher (S. 253) mitgeteilten Beobachtungen über die Einwirkung hoher Hitzgrade auf das Blut erinnert, und es ist nach den dort erwähnten Beobachtungen an Tieren nicht unwahrscheinlich, daß hohe Außentemperaturen einen deletären Einfluß auf die roten Blutkörperchen ausüben und deren Resistenz herabsetzen.

Der hämoglobinurische Anfall wird oft direkt ausgelöst durch einen Malariaanfall, der sich sonst in nichts von seinen Vorgängern unterscheidet, ferner werden plötzliche Temperaturwechsel, starke psychische Erregungen, wie heftiger Schreck, dienstlicher Ärger usw., als direkt veranlassende Momente angesehen. Besonders aber hat man gefunden, daß durch Chinin die Anfälle hervorgerufen werden können, und R. Koch ging noch vor kurzem so weit, alle diese Hämoglobinurien lediglich als Chininintoxikationen anzusehen.

Demgegenüber sind aber zahlreiche Beobachtungen publiziert, aus welchen hervorgeht, daß die Anfälle auch auftreten können, wenn längere Zeit kein Chinin gereicht war, und die Ansicht der meisten Autoren geht jetzt dahin, daß 1. hämoglobinurische Anfälle mit und ohne vorangegangenen Chiningebrauch entstehen können; 2. daß hohe Chinindosen unzweifelhaft den Anfall auslösen können; 3. daß aber nicht in jedem Falle von Hämoglobinurie, wo kurz vorher Chinin gegeben war, der Anfall mit Sicherheit auf das Chinin zurückgeführt werden kann, und 4 daß niemals nach Chinin derartige Anfälle auftreten, wenn nicht vorher durch Malaria eine Disposition geschaffen worden ist.

Von Tomaselli, Murri, Grocco u. a. werden Beobachtungen mitgeteilt, wonach noch Monate und Jahre nach überstandener Malaria Hämoglobinurien durch Chinin hervorgerufen wurden, und zwar zum Teil so regelmäßig, daß sich jedesmal nach einer Chiningabe ein Anfall einstellte.

Daß die massenhaften Auflösungen von Erythrocyten im Blute bei diesen perniciösen Fiebern nicht durch die Parasiten selbst hervorgerufen werden können, ganz abgesehen davon, daß in manchen Fällen überhaupt keine Parasiten mehr im Blute kreisen, ist ohne weiteres

klar. Die Anfälle machen vielmehr durchaus den Eindruck einer plötzlichen Überschwemmung des Blutes mit Giftstoffen und haben, wie erwähnt, schon früher Golgi zu der Annahme veranlaßt, daß sich bei der Entwicklung der Parasiten toxische Produkte bilden, deren Vorhandensein ich auch aus dem Auftreten degenerativer Erscheinungen an den Erythrocyten (s. o.) entnehme.

Andererseits erinnern die Anfälle sehr an die, auch im gemäßigten Klima auftretenden paroxysmalen Hämoglobinurien, bei deren Entstehung neben einer verminderten Resistenz der Zellen und plötzlichen heftigen vasomotorischen Erregungen wahrscheinlich auch eine Toxinwirkung angenommen werden muß.

Ältere Literatur.

Aldehoff. Prag. med. Wochenschr. 1891.

Baccelli. Über das Wesen der Malariainfektion. Dt. med. Wochenschr. 1892 Nr. 32.

Bastianelli u. Bignami. Osservazioni sulle febbri malariche estivo-autunnali. Rif. med. 1890. Nr. 251. (Ref. v. III. inn. Kongr. in Rom. 1890.)

Bein. Ätiol. u. exper. Beitr. zur Malaria. Charité.Annalen. Bd. XVI. 1891.

Bignami. Atti della R. Accad. di Roma. XVI. T. V.

Boeckmann. Dt. Arch. f. klin. Med. Bd. 29. 1881. S. 481.

Canalis. 1. Sopra il ciclo evolutivo delle forme semilunari. Rif. med. 1889. Nr. 241. — 2. Studien über die Malariainfektion. Fortschr. d. Med. 1890. Nr. 8.

Celli e Guarnieri. Sulla etiologia dell' infezione malarica. Arch. per le scienze med. 1889. Vol. XIII.

Chenzinsky. Centralbl. f. Bakteriol. 1887.

Councilman. Amer. Journ. of the med. sciences. 1885. April.

Danilewsky. 1. Die Hämatozoen der Kaltblüter. Arch. f. mikroskop. Anat. 1885. Bd. 24. — 2. Annales de l'inst. Pasteur. 1890/91.

Dionisi. Variazioni numeriche dei globuli rossi etc. Rif. med. 1890. Nr. 258. (Ref. vom III. Kongr. f. inn. Med. Rom 1890.)

Dolega. Blutbefunde bei Malaria. Fortschr. d. Med. VIII. 1890.

Frerichs. Klinik der Leberkrankheiten. 1858.

Fuhrmann. Dt. militärärztl. Zeitschr. 1874. Nr. 12.

Gaule. Über Würmchen, welche aus den Froschblutkörpern auswandern. Arch. f. Anat. u. Physiol. 1880.

Gerhardt. Über Intermittens-Impfungen. Zeitschr. f. klin. Med. Bd. VII. 1884.

Golgi, C. 1. Sur l'infection malarique. Arch. italiennes de biologie. 1887. T. 8. — 2. Fortschr. d. Med. 1889. 3. — 3. Sul ciclo evulotivo dei parasiti malarici nella febbre terzana. Arch. per le scienze mediche. 1889. Vol. XIII. — 4. Intern. Kongr. Berlin 1890.

Grassi u. Feletti. 1. Weiteres zur Malariafrage. Centralbl. f. Bakt. 1891. Nr. 14. — 2. Malariaparasiten in den Vögeln. Centralbl. f. Bakt. 1891. Nr. 12—14.

Grawitz, E. Über Blutunters. bei ostafrikanischen Malariaerkrankungen. Berl. klin. Wochenschr. 1892. Nr. 7.

Gualdi e Antolisei. 1. Due casi di febbre malarica sperimentale. Rif. med. 1889. Nr. 225. — 2. Inoculazione delle forme semilunari di Laveran. Ibid. 1889. Nr. 274. — 3. Una quartana sperimentale. Ibid. 1889. Nr. 264.

v. Jaeksch. Prag. med. Wochenschr. 1890.
James. Medical record. 1887.
Kelsch. 1. Contribution à l'anatom. path. des maladies palustres endémiques. Arch. de phys. 1875. II. Sér. T. II. — Ibidem. 1876. II. Sér. T. III. p. 490.
Klebs u. Tommasi Crudeli. Arch. f. exper. Pathol. u. Pharmakol. Bd. XIII.
Kohlstock. Ein Fall von tropischer, biliöser Malariaerkrankung mit Hämoglobinurie. Berl. klin. Wochenschr. 1892. Nr. 19.
Laveran. 1. Note sur un nouveau parasite trouvé dans le sang de plusieurs malades atteints de fièvre palustre. Note communiquée à l'acad. de méd. 23. Nov. 1880. — 2. Du paludisme et de son hématozoaire. Paris 1891.
Mannaberg. Die Malariaparasiten. Wien 1899.
Maragliano. 1. Über die Pathologie des Blutes. Kongr. der ital. Gesellsch. f. inn. Med. Rom 1890. — 2. Arch. ital. de biologie. 1891. S. 200.
Marchiafava u. Bignami. Über die Varietäten der Malariaparasiten und über das Wesen der Malariainfektion. Dt. med. Wochenschr. 1892. Nr. 51/52.
Marchiafava u. Celli. 1. Sulle alterazioni dei globuli rossi nella infezione da malaria ete. Reale accademia dei Lincei. Roma 1883. — 2. Fortschr. d. Med. 1885. Nr. 11 u. 24. — 3. Archivio per le scienze mediche. 1886. — 4. Internat. Beitr. zur Rud. Virchow-Festschr. Bd. III. 1891.
Meckel. Über schwarzes Pigment in der Milz und im Blute eines Geisteskranken. Zeitschr. f. Psychiatr. 1847.
Metschnikoff. Centralbl. f. Bakteriol. 1887. Nr. 21.
Mosler. Die Path. u. Ther. d. Leukämie. 1872. S. 119.
Osler. Brit. med. Journ. 1887. S. 556.
Paltauf. Ätiologie des Intermittensfiebers. Wien. med. Wochenschr. 1890.
Planer. Über das Vorkommen von Pigment im Blute. Zeitschr. d. k. k. Ges. d. Ärzte in Wien. 1854.
Plehn. 1. Ätiolog. u. klin. Malariastudien. Berlin 1890. — 2. Über das Schwarzwasserfieber an der afrikanischen Westküste. Dt. med. Wochenschr. 1895. Nr. 25—27.
Quincke. 1. Fortschr. d. Medizin. 1890. S. 296. — 2. Über Blutunters. bei Malariakranken. Kieler Mitteil. d. Vereins Schlesw.-Holst. Ärzte. Nr. 4. 1890.
Richard. Sur le parasite de la malaria. Compt. rend. 1882. 20. févr.
Rockitansky. Zit. bei Mannaberg.
Rosenbach. Berl. klin. Wochenschr. 1891. S. 839.
Rosin. Dt. med. Wochenschr. 1890. Nr. 16.
Schellong. Die Malariakrankheiten. Berlin 1890.
Sternberg. Medical record. 1886.
Steudel. Die perniciöse Malaria in Deutsch-Ostafrika. Leipzig 1894.
Tommasi Crudeli. Die Veränderungen der roten Blutkörperchen bei der Malariainfektion. Kopenhagener Kongr. 1884.

Neuere Literatur.

Es sind in den letzten Jahren so zahlreiche Publikationen über Malaria vom epidemiologischen, klinischen, parasitologischen, zoologischen und therapeutisch-prophylaktischen Standpunkte geschrieben worden, daß ihre Aufzählung im einzelnen mehrere Druckbogen erfordern würde. Ich führe daher nur die wichtigsten, zusammenfassenden Arbeiten an, welche die verschiedenen Fragen dieses vielseitigen Gebietes erschöpfend behandeln und zum großen Teil durch reiche Literaturangaben ausgezeichnet sind.

Celli. Die Malaria nach den neusten Forschungen. (Übersetzt von F. Kerschbaumer.) Berlin-Wien 1900.

Däubler. Die Grundzüge der Tropenhygiene. Berlin 1900.

Koch, R. Berichte über Malaria. Dt. med. Wochenschr. 1899. Nr. 5 u. 37. — Ibidem. 1900. Nr. 5 u. Nr. 17/18.

Grassi. Die Malaria. Studien eines Zoologen. Jena 1901.

Kerschbaumer. Malaria, ihr Wesen, ihre Entstehung und Verhütung. Wien und Leipzig 1901.

Lüke. Theoretische Grundlagen der neueren Malariaforschungen. (Sammelbericht.) Centralbl. f. Bakter. 1900. Nr. 6/7.

Mannaberg. Die Malariakrankheiten. Wien 1899. Umfassende Darstellung der verschiedenen Einzelfragen mit reicher Literaturangabe.

Nuttall. Neuere Forschungen über die Rolle der Moskitos bei der Verbreitung der Malaria. Centralbl. f. Bakter.

Plehn, A. 3. Die Ergebnisse einer Umfrage über das Schwarzwasserfieber. Arch. f. Schiffs- u. Tropenhygiene. Bd. III. 1899. S. 230. — 4. Über Tropenanämie u. ihre Beziehungen zur latenten u. manifesten Malariainfektion. Dt. med. Wochenschrift. 1899. Nr. 28—30. — 5. Weiteres über Malariaimmunität und Latenzperiode. Jena 1901. — 6. Ätiologie des Schwarzwasserfiebers. Virch. Arch. Bd. 174. 1903. H. 3. — 7. Ergebnisse der Malariaforschung. Arch. f. Hygiene. Bd. 48. 1904.

Schaudinn. 1. Über den Generationswechsel der Coccidien. Zoolog. Jahrbücher. Bd. 13. 1900. H. 2. — 2. Studien über krankheitserregende Protozoen. Arb. a. d. kaiserl. Gesundheitsamte. Bd. 19. 1902. H. 2.

Schüffner. Beitr. z. Kenntnis der Malaria. Dt. Arch. f. klin. Med. Bd. 64. 1899. S. 428.

Ziemann. Über Malaria- und andere Blutparasiten. Jena 1898. — Über die Beziehungen der Moskitos zu den Malariaparasiten. Dt. med. Wochenschr. 1900. Nr. 25 u. 47.

XXV. Kapitel.

Tierische Parasiten.

Von den beim Menschen vorkommenden Schmarotzern beanspruchen von hämatologischen Gesichtspunkten aus zwei Gruppen eine besondere Besprechung, weil die eine derselben eine direkte Schädigung des Blutes durch das Eindringen der Parasiten in das Blut selbst bedingt, während bei der zweiten Gruppe das Blut indirekt durch das Schmarotzertum der Würmer im Darmkanal oder anderen Organen geschädigt wird.

I. Gruppe.

1. Distomum haematobium (Ord. Trematodes),

ein weißer, fadenförmiger Wurm, dessen männliche Exemplare dicker und kürzer, 12—14 mm lang gegenüber den weiblichen schlankeren mit 16—18 mm sind. Die Männchen zeigen am Hinterkörper eine Abplattung mit eingerollten Seitenrändern, wodurch eine Rinne, der Canalis gynaecophorus entsteht, in welchem das Weibchen ruht. Die Eier sind 0,12 mm lang, mit einem polaren und einem seitlichen Sporn versehen.

Der Wurm ist zuerst von Bilharz beschrieben und wird nach demselben auch Bilharzia haematobia genannt.

Schon Griesinger machte im Jahre 1851 auf die enorme Häufigkeit des Vorkommens dieses Wurmes in Ägypten aufmerksam, woselbst sich unter 363 Sektionen 117mal die Bilharzia nachweisen ließ (s. Rütimeyer). Auch sonst ist der Wurm im nördlichen Afrika weit verbreitet.

Die Infektion geschieht wahrscheinlich durch Trinkwasser, und der in den Darm eingeführte Embryo perforiert den Darm, gelangt in die Venen und siedelt sich beim Menschen in der Vena portarum, den Venen der Milz, des Mesenterium, und in den Plexus des Rektum und der Blase an. Nach Sonsino sind teils Krustazeen, teils Insekten als Zwischenwirte des Wurmes bei der Übertragung auf den Menschen anzusehen.

Die Symptome bestehen in Blasenkatarrh, intermittierender und anhaltender Hämaturie, später entwickelt sich allgemeine Anämie, und unter Steigerung der lokalen Symptome am Harnapparate, besonders durch Auftreten von Pyelitis, Nephritis, Steinkonkretionen, ferner auch durch Hinzutreten von Dysenterie entwickelt sich ein allgemeiner Marasmus. Die Diagnose wird durch das Auffinden von Eiern des Wurmes im Urin sichergestellt, der Wurm selbst ist infolge der lokalen Einnistung in den Unterleibsvenen der Untersuchung intra vitam unzugänglich.

Die Untersuchung des Blutes ergibt nach Kautzky-Bey starke Anämie, welche durch ein auffälliges Mißverhältnis zwischen den relativ hohen Zahlen der Erythrocyten und sehr niedrigen Hb-Werten charakterisiert ist. Es besteht mithin eine ausgesprochene Oligochromämie. Die Leukocyten sind meist vermehrt, mit durchschnittlich 40% Lymphocyten und starker Vermehrung der Eosinophilen bis zu 53% in einem Falle. Auch Douglas und Hardy fand starke Eosinophilie im Blute, sowie auch im Eitersediment des Urins.

2. Filaria sanguinis hominis (Ord. Nematodes),

von Wucherer 1866 in Bahia entdeckt, ist ein ca. 0,34 mm langer Wurm und lebt in embryonaler Form in großen Mengen im Blute, während das Muttertier, welches eine Länge von 3—4 cm besitzt, von Lewis im Lymphskrotum eines Filariakranken entdeckt wurde.

Die Embryonen des Wurmes treten in merkwürdiger Regelmäßigkeit zur Nachtzeit, anscheinend aus den großen Lymphstämmen in das Blut des Menschen, wo sie in großen Mengen kreisen, während sie tagsüber vollständig aus demselben verschwinden. Diese Filarien geben zu verschiedensten Krankheitszuständen Veranlassung und bewirken als auffälligste Symptome Hämaturie und Chylurie, wobei der Urin eine völlig milchige Beschaffenheit annehmen kann. Ferner sieht man dieselben als Ursache von Elephantiasis, Lymphskrotum und gewissen Formen von chylösem Ascites an.

Modus der Infektion. Die zur Nachtzeit im Blute kreisenden Filaria-Embryonen werden nach Mansons Untersuchungen von den zur selben Zeit schwärmenden und den Menschen angreifenden Moskitos aufgenommen, wachsen im Innern dieser Insekten und kommen aus dem toten Moskitokörper in das Wasser der Brunnen und Zisternen, durch dessen Genuß die Embryonen in den Magen und Darmkanal des Menschen gelangen, von wo sie anscheinend in die Lymph- und Gefäßbahnen auswandern.

Es ist also bei dieser nach vielen Richtungen hin noch mehr dunklen Krankheit mit großer Wahrscheinlichkeit der Moskito als Zwi-

schenwirt des Parasiten anzusehen, von welchem aus derselbe auf den Menschen übertragen wird.

Die Blutuntersuchung auf die hauptsächlich in Betracht kommende Filaria nocturna, den nachts im Blute schwärmenden Filaria-Embryo, geschieht nach Manson und Däubler am besten folgendermaßen: Schon in der Abendzeit dem Finger entnommenes Blut kann man entweder zu frischen oder Dauerpräparaten benutzen. Die frischen Präparate, in welchen die Bewegungen der Embryonen wahrgenommen werden können, stellt man sich so her, daß man auf 3—4 Deckgläschen, die, um Eintrocknung zu verhüten, am Rande mit Vaseline bestrichen sind, aus der Fingerwunde rasch einen kleinen Blutstropfen bringt und damit einen vorher etwas angewärmten Objektträger beschickt. Hierauf schnelles Mikroskopieren. In solchen Präparaten bleiben die Filarien eine Woche lang lebend und können schon durch ihre Bewegungen erkannt werden. Die Bewegungen der durchscheinenden, farblosen, schlangenähnlichen Organismen, wie sie auch Manson beschreibt, sind so heftig, daß man von der Struktur der Filaria-Embryonen nichts bemerken kann. Der eigentliche Körper des Embryo steckt in einer feinen Umhüllung, in der er sich auf und ab bewegt, und die ihn gegen Insulte schützt. Bei stärkerer Vergrößerung kann man auch eine streifenförmig angeordnete, granuläre Schicht unterscheiden.

Leichte Vermehrung der eosinophilen Zellen des Blutes fanden Pratt und Lathorp.

II. Gruppe.

Von den im Darme und andern Organen hausenden Parasiten üben folgende einen nachweisbaren Einfluß auf die Blutmischung aus:

1. Anchylostomum duodenale, Dochmius duodenalis (Ord. Nematodes).

Ein fadenförmiger weißer Wurm, dem gewöhnlichen Madenwurm (Oxyuris vermicularis) ähnelnd, zeigt einen runden Leib, an dessen Kopfende sich eine mit leistenartigen Zahnfortsätzen (Chitinzähne) versehene Mundkapsel befindet, an welche sich der Schlund und Darmtraktus unmittelbar anschließen. Die Länge des Wurmes beträgt bei den Männchen 6—10 mm, bei den Weibchen 10—18 mm. Die Eier des Wurmes sind oval, ca. 0,05 mm lang, mit einer dünnen Schale versehen. Sie zeigen zumeist in ihrem Innern Furchungsprozesse, und bei Untersuchung in der Wärme kann man die Entwicklung des Embryo unschwer verfolgen, welcher unter lebhaften Bewegungen die Eischale verläßt und als geschlechtslose (Rhabditis-) Form sich außerhalb des Organismus encystieren und lange Zeit lebensfähig bleiben kann.

Vorkommen des Wurmes. Dieser für die menschliche Pathologie sehr bedeutungsvolle Parasit, dessen Krankheitssymptome nach Sandwith schon vor 3450 Jahren im Papyros Ebers deutlich beschrieben sind, wurde im Jahre 1838 von Angelo Dubini in Mailand entdeckt, von Th. v. Siebold näher beschrieben und von Griesinger im Jahre 1851 in Ägypten als die eigentliche Ursache der sogenannten „ägyptischen Chlorose“ erkannt. Später veranlaßten die zahlreichen

und exakten Untersuchungen Wucherers über das Vorkommen und die krankmachende Wirkung der Anchylostomen in Brasilien vielfache Nachforschungen über die Verbreitung dieses Parasiten, und es fand sich durch zahlreiche Beobachtungen, die in kurzem von verschiedenen Autoren in verschiedenen Ländern gemacht wurden, daß das Anchylostomum in warmen Ländern eine weite Verbreitung hat, so z. B. in den Nilländern, Algier, Senegambien, Italien, Vorder- und Hinterindien, Japan, Peru, Bolivia usw. vorkommt, so daß es scheint, als ob der Parasit im warmen Klima seine eigentliche Heimat hat.

Die Nomenklatur des Krankheitszustandes, welcher sich infolge von Anchylostomeninvasion entwickelt, ist in den einzelnen Ländern verschieden und richtet sich nach gewissen, besonders hervorstechenden Symptomen der Krankheit, so daß man von Kachexia montana, Kachexia africana, Mal d'estomac und Geophagie, Maladie de terre (wegen der hervortretenden Sucht des Erdeessens bei solchen Kranken) spricht.

Ganz besonders zahlreich sind die Beobachtungen, welche über den Wurm in Italien gemacht worden sind, und wir verdanken denselben, und zwar vornehmlich den durch Perroncito(1), ferner Grassi, Parona, Sonzino, Ciniselli u. a. mitgeteilten, die weitere Kenntnis, daß Anchylostomiasis eine Berufskrankheit darstellt, welche vorzugsweise Bergleute, Tunnelarbeiter und Arbeiter in Ziegeleien befällt.

Ganz besonders bekannt wurde die Epidemie unter den Arbeitern des St. Gotthardt-Tunnels.

Bald nach diesen Befunden in Italien zeigte es sich sodann, daß der Parasit auch weiter nördlich zu finden war, zunächst in Südfrankreich in den Bergwerken von St. Etienne und in Ungarn in den Bergwerken von Schemnitz und Kremnitz, und zwar wurden an beiden Stellen diese Befunde auf Anregung von Perroncito erhoben, da sich die Aufmerksamkeit infolge früherer Beobachtungen gerade auf diese Gruben lenkte.

Schon lange waren nämlich gerade in den genannten Bergwerken schwere Erkrankungen mit Anämie beobachtet und beschrieben worden, ohne daß man die eigentliche Ursache derselben gekannt hätte, und ganz ähnlich verhielt es sich mit Beobachtungen über Anämie bei Ziegelbrennern, über welche noch im Jahre 1878 Rühle in Bonn eingehende Beschreibungen lieferte, ohne die Anwesenheit von Anchylostomen zu kennen. Schon im Jahre 1860 waren von Heise in Rathenow die Erkrankungen der Arbeiter in den Ziegeleien längs der Havel sehr ausführlich beschrieben und dabei auch die Anämie der Former und Streicher besonders erwähnt worden.

Im Jahre 1881 wurden dann durch Menche bei Arbeitern auf den Ziegelfeldern bei Köln Anchylostomen gefunden und darauf von Leichtenstern diese Epidemien, sowie die Entwicklungsgeschichte des Parasiten mit allen Details aufs ausführlichste studiert.

Diese Ziegelfelder in der Umgebung von Köln waren durch wallonische Arbeiter aus der Umgebung von Lüttich infiziert worden, und nach Firket ist es sehr wahrscheinlich, daß die Lütticher Bergwerke ihrerseits durch italienische Arbeiter infiziert worden waren.

Da nun gerade Gruben- und Ziegelarbeiter anscheinend einen starken Wandertrieb haben und ihre Arbeitsstelle häufig wechseln, so ist es sehr erklärlich, daß an den verschiedensten Stellen in Deutschland und Österreich-Ungarn das Vorkommen des Anchylostomum beobachtet worden ist, wie von Seifert in den Ziegeleien bei Würzburg, von Völkers in Gruben bei Aachen, von v. Schopf in den Kohlengruben von Reschitza und Anina im Banat, von Zappert bei den Bergleuten in Brennberg bei Ödenburg, von mir selbst bei italienischen Ziegelarbeitern in der Nähe von Berlin.

Die größte Verbreitung haben aber diese Würmer in den warmen Ländern, und eine neuere Zusammenstellung über die geographische Verbreitung der Anchylostomen von Zinn und Jacoby ergibt, daß alle Weltteile in ihren warmen Zonen die Würmer beherbergen.

In neuster Zeit scheinen ganz besonders schwere und ausgebreitete Infektionen der wichtigsten deutschen Grubendistrikte stattgefunden zu haben.

Modus der Infektion. Wie zuerst die Untersuchungen von Leichtenstern gelehrt haben, geschieht die Infektion des Menschen vorzugsweise durch direkte Übertragung von freien und besonders von encystierten Larven, welche sich in den feuchten Medien lange Zeit entwicklungsfähig halten. Ein Zwischenwirt ist für diese Schmarotzer nicht bekannt.

Nach Leichtenstern entwickeln sich die Larven aus den, mit den Fäces entleerten Eiern und Embryonen des Wurmes, und da die Arbeiter sowohl auf den Ziegelfeldern, wie in den Bergwerken und Tunnels vielfach die Gewohnheit haben, die Fäces in der Nähe ihrer Tätigkeit zu deponieren, so gelangen die Larven in den Schlamm der Ziegelfelder und Gruben, mit welchem die Hände der Arbeiter direkt in Berührung kommen, und es ist danach leicht verständlich, daß die Larven durch die beschmutzten Hände in den Mund und Darm anderer Arbeiter gelangen und dieselben infizieren können.

Auf einen zweiten, wichtigen Modus der Infektion hat v. Schopf hingewiesen und denselben experimentell bestätigt, nämlich die Übertragung der encystierten Larven im aufgewirbelten, trockenen Staube,

welcher durch Luftzug besonders in den Bergwerken den Arbeitern ins Gesicht, Bart und äußere Respirationswege getrieben wird und somit durch Verschlucken zur Infektion führen kann.

Dagegen hat indes Loos ausgeführt, daß die Larven bei völliger Austrocknung zugrunde gehen, und er ist daher der Ansicht, daß die Infektion durch aufgewirbelten Staub auszuschließen ist und nur durch fließendes Wasser und feuchte Materialien vermittelt wird.

Drittens ist zuerst von Loos auf die Möglichkeit hingewiesen worden, daß die Larven auch durch die unversehrte Haut einwandern können. Diese viel diskutierte Frage scheint durch neuere Untersuchungen von Schaudinn, Smith und Lambinet definitiv in positivem Sinne entschieden zu sein.

Die Entwicklung der Larve im menschlichen Darme erfolgt nach Leichtenstern derartig, daß die Chitinhülle derselben im alkalischen Duodenalsaft aufgelöst wird und die Larve sich zum geschlechtsreifen Wurme ausbildet. Der Wohnsitz desselben ist vorzugsweise im Jejunum und Duodenum, seltener weiter abwärts im Darme, wo die Würmer sehr fest anhaften und die oberflächliche Schicht der Darmschleimhaut in die Mundkapsel einsaugen und durch die hakenförmigen Zähne festhalten. Durch Saugbewegungen wird das Blut der Darmschleimhaut entzogen, und die roten Blutkörperchen werden aus der Analöffnung ausgestoßen, so daß anscheinend lediglich die Blutflüssigkeit zur Ernährung des Wurmes dient.

Von Leichtenstern, Zinn und Jacoby wird auf das häufige Vorkommen von Charcotschen Kristallen im Stuhle dieser Kranken aufmerksam gemacht, sie fehlen nach Zinn nur, wenn spärliche Würmer vorhanden sind.

Die Zahl der im Darme vorhandenen Würmer kann sehr verschieden sein und unter Umständen Hunderte betragen. Die Weibchen prävalieren dabei meist beträchtlich an Zahl.

Krankheitssymptome. Die Anwesenheit einer kleinen Anzahl von Dochmien braucht bei sonst gesunden Menschen keinerlei Krankheitserscheinungen hervorzurufen, eine Tatsache, welche schon früher bekannt war, neuerdings aber von Zinn und Jacoby besonders hervorgehoben wird. Sobald die Würmer jedoch in größerer Menge im Darme hausen, stellen sich die Zeichen einer progredienten Anämie ein, welche unter dem Bilde der progressiven, perniciösen Anämie unaufhaltsam zum Exitus letalis führen kann. Die Farbe der äußeren Haut hat meist einen ins Graue spielenden Ton, im übrigen finden sich die in Kapitel XIII erwähnten Zeichen schwerer Anämie und Kachexie.

Im Blute treten dieselben Veränderungen auf, wie wir sie auf

S. 288 kennen gelernt haben, doch wird von Zappert u. a. angegeben, daß bei Anchylostomiasis der Hb-Gehalt besonders stark im Verhältnis zur Zahl der roten Blutkörperchen herabgesetzt sei, und von Cabot, Bayerth, Bloch und anderen Autoren wird über Vermehrung der eosinophilen Zellen im Blut berichtet.

Diese schweren Krankheitserscheinungen hat man kurz als „Anchylostomiasis" bezeichnet.

Die Entstehung der Anämie durch das Schmarotzertum der Anchylostomen ist schon auf S. 308—310 ausführlich erörtert und als Paradigma für die Entstehung perniciöser Anämien durch chronische intestinale Blutungen angeführt worden.

Es sei hier deshalb nur in Kürze wiederholt, daß es sich bei der schädigenden Rolle dieser Würmer wahrscheinlich nicht nur um die Wirkung der chronischen Blutverluste handelt, sondern daß daneben toxische Produkte wirksam sein dürften, welche vielleicht mit dem Wurme selbst gar nichts zu tun haben, sondern sich als „plasmotrope Stoffe" aus dem Hämoglobin der entzogenen Blutmengen während der Passage durch den Darm bilden.

2. Anguillula stercoralis und intestinalis (Ord. Nematodes).

Ein häufig mit dem Anchylostomum gemeinsam im Darm hausender Wurm von 2,2 mm Länge wurde zuerst von dem französischen Militärarzt Normand bei den sog. Cochinchinadiarrhöen in den Stühlen von Soldaten gefunden, welche aus Cochinchina in die Heimat zurückkehrten. Diese Diarrhöen herrschen in Cochinchina endemisch und führen zu fortschreitender Anämie und Kachexie, manchmal sogar zum Exitus letalis.

Von Davaine wurden diese Befunde bestätigt und durch Sektionen dahin erweitert, daß die Anguillula im ganzen Verdauungstraktus von der Cardia bis zum Rektum vorhanden sein kann. Davaine war der Ansicht, daß diese in großen Massen vorhandenen Würmer tatsächlich imstande sein könnten, die Diarrhöen mit konsekutiver Anämie und Kachexie hervorzurufen.

Weitere Untersuchungen über diese Würmer wurden von Bavay und Perroncito (3) veröffentlicht, welcher dieselben auch in den Dejektionen der Gotthardttunnelarbeiter fand.

Über das gemeinsame Vorkommen von Anguillula und Anchylostomum bei einem aus Niederländisch-Indien zurückgekehrten Manne, welcher auf der Gerhardtschen Klinik zur Behandlung kam, berichteten Ilberg und Seige, und aus derselben Klinik wurden Anguillulabefunde von Zinn und Jacoby publiziert.

Neuerdings gibt Teissier an, bei einem Patienten in Guyana,

welcher an Diarrhöe litt und zahlreiche Exemplare von Anguillula stercoralis im Stuhle aufwies, auch im Blute Embryonen dieses Wurmes gefunden zu haben, welche vom Darm aus in die Blutbahn gelangen und nach dem Abtreiben der Würmer wieder daraus verschwinden sollen.

Die ätiologische Rolle dieser Würmer bei der Entstehung von Diarrhöen ist später bestritten worden, doch neigen neuerdings Leichtenstern und Jacoby trotzdem der Ansicht zu, daß dieser Schmarotzer nur in geringer Zahl harmlos ist, in größeren Mengen dagegen erhebliche Störungen hervorrufen kann.

3. Trichina spiralis.

Zuerst von amerikanischen Autoren, und zwar von Blumer und Neumann, Cabot, Mc Crae, Kerr u. a. wurde auf das nahezu konstante Auftreten ausgesprochener Bluteosinophilie bei Trichinose aufmerksam gemacht und diese Angaben sind später von Bloch, Opie, Schleip u. a. bestätigt worden.

Nach den Beobachtungen von Schleip bei zahlreichen Fällen einer größeren Epidemie in Homberg bildet die Eosinophilie neben der Excision von Muskelstückchen das wichtigste diagnostische Merkmal der Trichineninfektion. Auch die interstitielle Myositis bei der Trichinose ist durch starke Einwanderung eosinophiler Zellen am Entzündungsherde charakterisiert. Die Zahlen der Bluteosinophilen erreichen häufig 40 bis 50%, wogegen die Neutrophilen relativ zurücktreten. Die Lymphocyten sind in der Rekonvaleszenz vermehrt. Opie beobachtete auch bei Meerschweinchen, die mit Trichinen infiziert wurden, Eosinophilie im Blute und in den Geweben.

4. Bothriocephalus latus (Cestode).

Der längste unter den beim Menschen vorkommenden Bandwürmern, dessen Finnen durch Genuß von Fischen, besonders Hechten und Quappen auf den Menschen übertragen werden, kommt demgemäß vornehmlich an den Küsten des Meeres (Ostseeprovinzen) und der großen Binnenseen vor.

Daß der Bothriocephalus latus unter Umständen schwere anämische Zustände beim Menschen hervorrufen kann, ist heute als sichere Tatsache anzusehen. Die ersten Angaben über einen derartigen Einfluß des Wurmes auf die Blutbeschaffenheit verdanken wir Hoffmann (1885), Botkin, Reyher und Runeberg, welche in den russischen Ostseeprovinzen und in Schweden reichliche Gelegenheit hatten, diese Einwirkung des Parasiten auf den Organismus zu studieren.

Die tatsächlichen Beobachtungen, auf welche sich die genannten Autoren stützten, bestanden darin, daß verhältnismäßig zahlreiche Fälle schwerer, oft unter dem Bilde der progressiven, perniciösen Anämie verlaufender Blutarmut zur Beobachtung kamen, bei welchen Bothriocephalen angetroffen werden, und daß die Erscheinungen der schweren Anämie nach Abtreibung der Würmer wieder schwanden.

Auch die später veröffentlichten Beobachtungen von Schapiro, Holst, Fr. Müller, Dehio u. a. ergaben die auffällige Häufigkeit des Zusammentreffens von Bothriocephalus und perniciöser Anämie, sowie den therapeutischen Erfolg von eingeleiteten Abtreibungskuren in einer großen Reihe von Fällen, so daß die deletäre Wirkung dieses Schmarotzers auf das Blut wohl außer Frage steht. Etwaige Zweifel dürften schließlich wohl endgültig beseitigt sein, seitdem durch O. Schaumann das große Material an Krankenbeobachtungen aus der medizinischen Klinik Runebergs zu Helsingfors, welches 72 Krankengeschichten umfaßt, in sorgfältigster Weise durchgearbeitet und veröffentlicht ist. Es geht aus diesen zahlreichen Beobachtungen der Kausalnexus zwischen Bothriocephalus und schwerer Anämie besonders auch dadurch evident hervor, daß bei mehreren Fällen die Blutmischung eine gewisse Zeit vor der Anwendung des Wurmmittels beobachtet wurde, wobei sich eine progrediente Verschlechterung derselben konstatieren ließ, während nach der erfolgten Abtreibung des Parasiten eine prompte Wendung zum Besseren und zur Genesung eintrat.

Das Verhältnis der Bothriocephalusanämie zur sog. essentiellen (progressiven, perniciösen) Anämie wurde besonders gelegentlich des Vortrages von Runeberg auf der Versammlung deutscher Naturforscher und Ärzte 1886 von verschiedenen Seiten diskutiert, und es ist ein Verdienst von Fr. Müller, Schaumann, Askanazy u. a., durch genaue Blutuntersuchungen erwiesen zu haben, daß die Blutveränderungen bei diesen schweren Anämien sich ganz gleichartig gestalten, wie bei den sonstigen Formen perniciöser Anämie. Speziell wurden die hochgradigen Degenerationserscheinungen an den roten Blutkörperchen, die Polychromatophilie, die Megaloblasten und starke Poikilocytose hervorgehoben, die sich mit den oben beschriebenen Veränderungen des Blutes bei perniciöser Anämie durchaus decken. Wünschenswert wären Angaben über das Verhalten des Blutserum.

Die anämisierende Wirkung des Wurmes ist auf S. 308 ausführlich geschildert worden, und es sei daher nur kurz bemerkt, daß es sich bei der Bothriocephalusanämie nach den neueren Untersuchungen von Schaumann und Rosenquist um eine intestinale Intoxikation durch die Stoffwechselprodukte des lebenden Wurmes und

nicht, wie man früher annahm, durch Fäulnisprodukte der abgestorbenen Proglottiden handelt. Es wurde oben schon darauf hingewiesen, daß diese Anämien ein wichtiges Vorbild für die Entstehung schwerer Anämien durch anderweitige intestinale Intoxikation bilden.

Eosinophilie tritt, wie Schaumann hervorhebt, bei dieser Wurminfektion nicht auf.

5. Taenia solium.

Dirksen beobachtete bei einem Matrosen, welcher 12, zum Teil stark mazerierte, derartige Taenien beherbergte, eine schwere Anämie mit Herabsetzung der Erythrocyten auf 900000, welche nach Abtreibung der Würmer schwand.

6. Taenia Echinococcus.

Zuerst von Sebrazès, später von Tuffier und zahlreichen anderen französischen Autoren wurde auf das Vorkommen der Bluteosinophilie bei Echinococcencysten der Leber und anderer Organe aufmerksam gemacht. Diese Eosinophilie ist nach Tuffier so konstant und ausgesprochen, daß er sie für ein wertvolles diagnostisches Hilfsmittel gegenüber anderen Tumoren hält. Gestützt wird die Diagnose durch gleichzeitige normale Werte der Erythrocyten und leichte Leukocytose. Einzig bei Tumoren der Milz versagt diese Blutreaktion der Eosinophilie, da sie hier nach Tuffier bei anderen Tumoren ebenfalls auftritt.

7. Ascaris lumbricoides.

Demme berichtet, in zwei Fällen schwerer, mit dem Tode endender Anämie bei Kindern ganze Nester von Ascariden im Darm gefunden zu haben, und daß das eine dieser Kinder 1,65 Mill. rote Blutkörperchen und Blutungen an der Retina aufgewiesen habe.

Nach neueren Untersuchungen von Askanazy (2) ist es sehr wahrscheinlich, daß auch die Ascariden eine anämisierende Rolle ausüben können, denn dieser Autor fand im Darmepithel der Würmer eisenhaltiges Pigment, welches er auf verdautes Hämoglobin zurückführt und glaubt, daß die Ascariden imstande sind, die Darmwand anzubohren und dadurch blutentziehend zu wirken.

8. Trichocephalus dispar, der Peitschenwurm.

Selbst dieser, sonst meist als harmloser Insasse des Darmes angesehene Wurm entpuppt sich nach den neuesten interessanten Untersuchungen von Askanazy als ein echter Schmarotzer, der nur so lange

in seiner Wirksamkeit unbeachtet bleiben darf, als er in vereinzelten Exemplaren im Darm auftritt. Askanazy (2) fand im Darme dieser Würmer ein eisenhaltiges Pigment, welches nicht aus den Nahrungsstoffen, sondern nur aus Hämoglobin stammen konnte, und wurde hierdurch auf eine mikroskopische Untersuchung des Verhaltens dieses Wurmes zur Darmschleimhaut geführt, wobei sich ergab, daß der Wurm keineswegs, wie man bisher annahm, der Darmschleimhaut aufliegt, sondern vielmehr mit einem Teile seines Leibes in die Schleimhaut eindringt, so daß kein Zweifel sein kann, daß er hier blutsaugend wirkt.

Da nun nicht selten bis über 100 Peitschenwürmer in einem Darme angetroffen werden, so erklärt sich, daß sowohl nervöse Störungen, wie Diarrhöen und Anämie die Folgen dieser Wirksamkeit der Würmer in der Darmschleimhaut sein können.

Askanazy zitiert derartige klinische Beobachtungen von Pascal, Barth, Gibson, Burchardt, Boas und Moosbrugger.

Literatur.

Askanazy. 1. Zeitschr. f. klin. Med. Bd. 27. 1895. S. 492. — 2. Der Peitschenwurm ein blutsaugender Parasit. Dt. Arch. f. klin. Med. Bd. 57. 1896. S. 104.

Bavay. Compt. rend. de l'ac. d. scienc. 1876. S. 694.

Bilharz. Wien. med. Wochenschr. 1856. No. 4/5.

Bloch. Dt. med. Wochenschr. 1903. Nr. 29/30.

Blumer u. Neumann. Amer. Journ. of med. scienc. 1900.

Bohland. Über die Eiweißzersetzung bei der Anchylostomiasis. Münch. med. Wochenschrift. 1894. Nr. 46.

Botkin. Zit. bei Schaumann.

Cabot. Clinic. examinat. of the blood. 1898.

Ciniselli. Annali univers. di Med. 1878.

Däubler. Tropenhygiene. Berlin 1900.

Davaine. Traité des entozoaires. 1877.

Dehio. Verhandl. d. XI. Kongr. f. inn. Med. S. 62.

Demme. 28. Bericht über die Tätigkeit des Jennerschen Kinderspitals in Bern. 1890. S. 31.

Dirksen. Dt. med. Wochenschr. 1904. Nr. 39.

Douglas and Hardy. Lancet. 1903. 10. Oktober.

Firket. Un cas d'anémie mortelle par anchylostomasie intestinale. Annal. de la Soc. med. de Liège. 1884.

Grassi. Arch. per le scienze med. 1879. Nr. 20.

Grassi e Parona. Annali univers. di med. 1878.

Grawitz, E. Beobachtungen über das Vorkommen von Anchylostomum duodenale bei Ziegelarbeitern in der Nähe von Berlin. Berl. klin. Wochenschr. 1893. Nr. 39.

Griesinger. Klin. u. anatom. Beobachtungen über die Krankheiten von Ägypten. Arch. f. phys. Heilk. 1854. S. 554.

Heise. Die Krankheiten der Arbeiter in den Ziegelsteinfabriken. Caspers Vierteljahrsschrift VII. Bd. 1.

Hoffmann. Vorlesungen über allg. Therapie. 1886. S. 14.

v. Holst. Petersb. med. Wochenschr. 1886. Nr. 41/42.
Jacoby. Anguillula intestinalis. Berl. klin. Wochenschr. 1898. Nr. 38.
Ilberg. Dt. med. Wochenschr. 1892. Nr. 12.
Kautzky-Bey. Zeitschr. f. klin. Med. Bd. 52. 1904. S. 192.
Leichtenstern. Dt. med. Wochenschr. 1887. Nr. 26—32 u. 1888. Nr. 42 u. 1898. S. 118.
Lewis. Centralbl. f. d. med. Wiss. 1877. S. 770.
Loos. Zit. bei Zinn u. Jacoby.
Lussana. Rivista clinica. 1889. Nr. 4.
Manson. Lancet. 1891. Januar.
Menche. Centralbl. f. klin. Med. 1881, Nr. 36. 1885, Nr. 28—30. 1886, Nr. 11—14.
Müller, Fr. Zur Ätiologie der pernic. Anämie. Charité-Annalen. 1889. S. 255.
Normand. Zit. bei Davaine.
Opie. Amer. Journ. of med. sc. March 1904.
Perroncito. 1. Annal. della R. Acad. d'agricolt. di Torino. 1881. — 2. Les ankylostomes en France et la maladie des mineurs. Compt. rend. de l'ac. de. scienc. 1882. Nr. 1. — 3. Sullo sviluppo della cosi detta anguillula stercoralis. Arch. p. le scienze med. Vol. V. 1881. Nr. 2.
Reyher. Dt. Arch. f. klin. Med. Bd. 39. 1886. S. 31.
Rühle. Über essentielle Anämien. Dt. med. Wochenschr. 1878. Nr. 46.
Runeberg. 1. Dt. Arch. f. klin. Med. Bd. 41. 1887. S. 304. — 2. Verhandlg. der Naturf.-Versamml. Berlin 1886.
Rütimeyer. Zur Pathologie der Bilharziakrankheit. XI. Kongr. f. inn. Med. 1892. S. 144.
Sabrazès. Gaz. hebdom. des Sc. méd. de Bordeau. 1903. 19. August.
Sandwith. Observat. on four hundred cases of anchylostomiasis. Lancet. 1894. S. 1362.
Schaudinn. Dt. med. Wochenschr. 1904. Nr. 37.
Schaumann, O. Zur Kenntnis der sog. Bothriocephalus-Anämie. Helsingfors 1894. Hier zusammenfassende Literaturangabe.
Schleip. Dt. Arch. f. klin. Med. Bd. 80. 1904.
v. Schopf. 1. Wien. med. Ztg. 1888. Nr. 46—48. — 2. Pester med. chir. Presse. 1889. Nr. 34.
Seifert. Verhandl. d. phys. med. Gesellsch. in Würzburg. 1884.
Seige. Über einen Fall von Anchylostomiasis. Berlin 1892. Dissert.
Sonsino. Discovery of the life history of bilharzia haemat. Lancet. 1893. Sept.
Sonzino. L'imparziale. Maggio 1878.
Teissier. De la pénétration dans le sang de l'homme des embryons de l'anguillule stercorale etc. Compt. rend. de l'acad. d. scienc. 1895. Nr. 3.
Tuffier. Valeur sémiol. de l'examen du sang en chirurgie. Paris 1904.
Völckers. Berl. klin. Wochenschr. 1885.
Wiltschur, A. Zur Pathogenese der progr. pern. Anämie. Dt. med. Wochenschr. 1893. Nr. 30/31.
Wlajew. (Russ.) Ref. im Centralbl. f. inn. Med. 1895. S. 347.
Wucherer. 1. Gaz. med. da Bahia. 1868 u. 1869. — 2. Deutsches Arch. f. klin. Med. 1872.
Zappert. Wien. klin. Wochenschr. 1892. Nr. 24.
Zinn u. Jacoby. Ankylostomum duodenale. Leipzig 1898.
Dieselben. Berl. klin. Wochenschr. 1896. Nr. 36 u. 1898. Nr. 43.
Zinn. Über Anguillula intestinalis. Centralbl. f. Bakter. Bd. 26. 1899. S. 696.

XXVI. Kapitel.

Karzinom und andere maligne Neubildungen.

Über die Veränderungen, welche die Blutmischung bei Karzinose erfährt, herrscht im allgemeinen eine gute Übereinstimmung unter den Angaben der einzelnen Autoren, die sich im ganzen kurz dahin zusammenfassen lassen, daß die fortschreitende Krebskrankheit eine zumeist deutlich mit dem Allgemeinbefinden parallel verlaufende Verschlechterung der Blutzusammensetzung mit sich bringt.

Die Zahl der roten Blutkörperchen wird übereinstimmend bei unkomplizierten Fällen von allen Autoren erheblich vermindert angegeben; so von Malassez, Sörensen, Laache, Fr. Müller, G. Schneider, Daland und Sadler, Mouisset, Osterspey. Alle Untersucher fanden bei frischen Fällen zumeist geringe, manchmal noch in der Norm sich haltende Werte, während bei vorgeschrittener Krebskachexie bedeutende Herabsetzungen der Zahl, bis zu 1 Mill. gelegentlich, beobachtet wurden. Laache macht darauf aufmerksam, daß augenscheinlich erhebliche individuelle Verschiedenheiten bei der Einwirkung des karzinomatösen Prozesses auf die Blutbeschaffenheit walten können, insofern als — wie er ausführt — ein Carcinoma uteri mit sanguinolentem Ausfluß bei der einen Patientin nach $^1/_2$ jährigem Bestehen gar keine Einwirkung auf das Blut zeigte, während eine andere jüngere Frau eine bedeutende Herabsetzung sowohl der Zahl der roten Blutkörperchen wie des Hämoglobingehaltes darbot.

Auf S. 234 ist des Näheren ausgeführt worden, wie verschiedenartig die deletären Stoffe des Karzinoms bei den verschiedenen Formen des Krebses und bei den verschiedenen Menschen wirken.

Den Hämoglobingehalt fand Laker bei Karzinom des Magens und Uterus auf 40—30 % herabgesetzt; Haeberlein bei Magenkrebs sogar bis zu 17—9 % des Normalen vermindert. Ähnliche Verhältnisse ermittelten Leichtenstern, Eichhorst und Laache. Engelsen

fand, daß die Hämoglobinmenge durchschnittlich doppelt so stark abgenommen hatte als die Zahl der roten Blutkörperchen.

Die Trockenrückstände des Blutes sowie den Hämoglobingehalt und die Zahl der roten Blutkörperchen fanden Stintzing und Gumprecht erheblich herabgesetzt.

v. Jacksch fand, unter Ermittelung des Stickstoffgehaltes nach Kjeldahl, geringe Werte für den Eiweißgehalt bei sekundären Anämien nach Magenkarzinom, die bis 8,46 g heruntergingen, und eine erhebliche Vermehrung des Wassergehaltes des Blutes von 90,01 g auf 100 g Blut.

Das spez. Gewicht des Blutes fanden Devoto, Schmaltz, Peiper, Scholkoff bei Karzinom herabgesetzt.

Eingehende Untersuchungen, die ich mit Strauer zusammen ausgeführt habe, ergaben, daß mit zunehmender Kachexie die Zahl der roten Blutkörperchen, die Trockenrückstände des Blutes (im Vakuum über Schwefelsäure bestimmt) und das spez. Gewicht desselben abnahmen. Ferner haben wir in jedem Falle das Serum isoliert absetzen lassen und eine beträchtliche Verminderung der Trockenrückstände konstatiert. Das Serum erwies sich somit wesentlich wasserreicher als in der Norm, im Gegensatz zu den Befunden von Hammerschlag, welcher bei vielen schweren Krebskachexien normales spez. Gewicht des Serum konstatierte.

Ein Beispiel bietet eine Frau mit Carcinoma oesophagi, mäßiger Striktur der Speiseröhre und relativ guter Nahrungsaufnahme.

Das Venenblut zeigte:

3,0 Mill. rote Blutkörperchen,
18,5 % Trockenrückstände des Blutes,
8,96 % Trockenrückstände des Serum,
1046,1 spez. Gewicht.

Dieselbe Frau, nach vier Wochen wiederum untersucht, nachdem sie zwei Kilo an Körpergewicht eingebüßt, zeigte:

2,5 Mill. rote Blutkörperchen,
17,98 % Trockenrückstände des Blutes,
7,45 % Trockenrückstände des Serum.
1040 spez. Gewicht.

Alle diese Werte können besonders sub finem vitae erheblich in die Höhe gehen, d. h. das Blut stark konzentriert werden, wenn durch den Sitz des Karzinoms, besonders an der Kardia und im Ösophagus die Flüssigkeitsaufnahme bedeutend erschwert ist. Es tritt dann, worauf Leichtenstern und v. Noorden aufmerksam gemacht haben, eine Eindickung des Blutes ein, die lediglich eine Folge der Wasserverarmung der Gewebe ist und mit der Kachexie an sich nichts zu tun hat. In solchen Fällen hat man wohl in unzweifelhafter Weise

einen Zustand von Oligaemia vera vor sich, da die Gesamtmasse des anämischen und hydrämischen Blutes durch den Wasserverlust in einer sehr leicht verständlichen Weise in seinem Volumen eingeengt ist. Nach der älteren Nomenklatur würde man eine solche Oligämie, da keine Hydrämie besteht, vielmehr die Zusammensetzung des einzelnen Blutströpfchens eher eine Wasserverarmung zeigt, als Oligaemia sicca bezeichnen.

Morphologisch zeigen die roten Blutkörperchen bei der Krebskachexie zumeist bedeutende Veränderungen, im Gegensatz z. B. zur Kachexie der Tuberkulösen, bei welchen diese Veränderungen in der Regel nicht auftreten. Man findet in den vorgeschrittenen Graden der sekundären Anämie bei Krebskranken Mikrocyten, Makrocyten und Poikilocyten; auch kernhaltige rote Blutkörperchen kommen bei den weitest vorgeschrittenen Fällen zur Beobachtung. In einem Falle tödlich verlaufender Karzinose des Magens fand ich bei einer Zahl von 500000 roten Blutkörperchen auch kernhaltige Megaloblasten, deren Bedeutung wir oben bei der Besprechung der perniciösen Anämien erwähnt haben.

Körnige Degenerationen treten bei vorgeschrittener Karzinose oft in großer Menge auf.

Leukocyten. Die farblosen Blutkörperchen sind in vielen Fällen von Karzinose und Sarkomatose vermehrt, eine Tatsache, die seit Virchows Untersuchungen bekannt ist und seitdem von allen Autoren, die sich mit diesen Ermittelungen beschäftigt haben, bestätigt ist, wobei im allgemeinen zu bemerken ist, daß die ermittelten Zahlenwerte durchschnittlich nicht sehr hoch sind, mithin für gewöhnlich nur Leukocytosen leichteren Grades vorzukommen pflegen. Nur bei Carcinoma oesophagi mit Stenose konnten Escherich und Pée fast niemals Leukocytose nachweisen, ein Ergebnis, das von Rieder bestätigt wird. Wertvolle Angaben über Leukocytenbefunde rühren außerdem von Eisenlohr, Sörensen, Potain, Schaper, Reinert, Muir, Alexander, Osterspey her.

Virchow führte bekanntlich die leukocytotischen Zustände bei Karzinose auf Drüsenreizung zurück und lehrte, daß die Leukocytose aufhöre, sobald die Drüse abgestorben oder zerstört sei. Demgegenüber nehmen andere, wie Escherich und Rieder an, daß in derartigen Fällen die Leukocytose durch eine abnorme Verstärkung und Beschleunigung des Lymphstroms hervorgerufen werde, welche nach Cohnheim und Lichtheim bei Verdünnung des Blutes zustande kommt. Im übrigen kann hier auf das in dem Kapitel „Leukocytose“ Gesagte hingewiesen werden.

Interessant ist die Beobachtung von Reinbach, welcher in einem

Falle von Sarkom am Halse mit Erweichung und ulzeröser Endokarditis eine Zunahme der eosinophilen Zellen bis zu 50 % der gesamten Leukocyten, und ferner das Auftreten von Myelocyten konstatierte, ohne daß es sich um Leukämie handelte. Reinbach konstatierte ferner bei Sarkomen häufig eine Verminderung der Lymphocyten, im Gegensatz zu Karzinom, bei welchem keine Änderung in der Zahl derselben zu finden war, und glaubt, daß sich diese Verhältnisse gelegentlich differentialdiagnostisch verwerten lassen.

Demgegenüber betonen jedoch Strauß und Rohnstein, daß gerade bei Karzinose die Zahlen der Lymphocyten spärlich sein sollen, und daß bei Leukocytosen infolge von Karzinom vorzugsweise die polynukleären Formen vermehrt sind. Beide Autoren gehen so weit, hieraus eine differentialdiagnostische Unterscheidung gegenüber perniciösen Anämien durch intestinale Infektion zu folgern, da bei letzteren die Lymphocyten relativ vermehrt seien.

Auf Grund eigener Untersuchungen, die im Laufe der Jahre an einer sehr großen Zahl von Krebskranken ausgeführt sind, bin ich zu der Anschauung gekommen, daß das Verhalten der Leukocyten bei Karzinom kein einheitliches ist. In manchen Fällen von Carcinoma laryngis, pulmonis, uteri können sich die Leukocyten völlig normal verhalten, bei zunehmender Kachexie und besonders bei Metastasenbildung in den regionären Lymphdrüsen treten oft beträchtliche Vermehrungen der Gesamtzahl auf und nicht selten kann man bei diesen Formen die einkernigen Leukocyten kleiner und großer Form relativ vermehrt finden, so daß ich mich der Ansicht von Strauß und Rohnstein nicht anschließen kann.

Über die Verwertung von Befunden einer Leukocytose bei manchen Magenerkrankungen zur Sicherung der Diagnose ist bereits ausführlich auf S. 581 berichtet. Es sei hier nur kurz rekapituliert, daß besonders das Fehlen der Verdauungsleukocytose für das Bestehen eines Magenkarzinoms sprechen soll, im übrigen ist nach allen Mitteilungen das Phänomen der Leukocytose bei Karzinom ein so inkonstantes, daß es zur Differentialdiagnose nicht dienen kann. Nach der Statistik von Da Costa findet sich Leukocytose bei Karzinom in 44 %, bei Sarkom in 64 % aller Fälle.

Auf das Vorkommen von Myelocyten im Blute bei Karzinose der Knochen ist schon auf S. 510 hingewiesen worden. Beobachtungen von Kurpjuweit und Kast zeigen, daß unter Umständen die Diagnose einer karzinösen Knochenmetastase aus dem Befunde von Myelocyten im Blute gestellt werden kann, doch wird sich erst in Zukunft erweisen müssen, ob eine solche Ausschwemmung von Markzellen bei Geschwulstbildung im Knochenmarke häufig vorkommt. In dem Falle von Kast betrug die Vermehrung der Leukocyten 110—120 000, so daß ein leukämieähnlicher Befund vorlag, doch ist dieser Fall insofern nicht als reine Geschwulstbildung der Knochen

aufzufassen, weil gleichzeitig myeloide Umwandlung der Milz und Lymphdrüsen eingetreten war.

Der Alkaleszenz des Blutes Krebskranker ist von verschiedenen Seiten besondere Aufmerksamkeit geschenkt worden, als deren Ergebnis übereinstimmend bei vorgeschrittenen Fällen Herabsetzung der Alkaleszenz in erheblichem Grade konstatiert worden ist. v. Jacksch ermittelte, daß bei drei Krebskranken 100 ccm Blut 80—32 mgr Na OH entsprachen, während man als Mittelwert 280—260 mgr annimmt. Ebenso fanden Peiper und Rumpf eine Herabsetzung der Alkaleszenz. Klemperer ermittelte im venösen Blute von Krebskranken stark herabgesetzte Werte für CO_2, welche eine Abnahme des für CO_2 verfügbaren Alkalis bezw. eine Zunahme fixer Säuren, welche das Alkali beanspruchen, bedeuten. Diese Angaben wurden von v. Limbeck bestätigt, welcher die Ursache dieser Erscheinung in einem abnorm starken Zufluß saurer Produkte aus dem Neoplasma vermutet. v. Noorden nimmt an, daß hier sicher anorganische Säuren (H_2SO_4, H_3PO_4) in Betracht kommen, die beim gesteigerten Körpereiweißzerfall frei werden, außerdem auch Acetessigsäure und Oxybuttersäure.

Gegenüber den Angaben von Freund und Trinkler, daß im Blute von Krebskranken verhältnismäßig höherer Zuckergehalt (bis 0,33 %) gefunden werde, führt Matrai aus, daß dieser Befund weder konstant noch für Karzinose bezeichnet sei.

Experimentelle Untersuchungen über die Krebsanämie.

Überblickt man die große Summe der einzelnen Beobachtungen, welche, wie schon erwähnt, bei diesem Kapitel eine gute Übereinstimmung untereinander geben, so ergibt sich, daß bei einer unkomplizierten Krebskachexie regelmäßig und stark ausgesprochen eine Verdünnung des Blutes zu konstatieren ist, welche sich in einer Verwässerung des Serum und des Gesamtblutes, in einer Degeneration der roten Blutkörperchen mit Abnahme des gesamten Eiweißgehaltes und speziell des Hämoglobins äußert. Auf Grund zahlreicher Stoffwechseluntersuchungen, welche an Krebskranken vorgenommen sind, und zwar in erster Linie infolge der von Fr. Müller(2) veröffentlichten, nimmt man an, daß in den Säften der Krebskranken toxische Stoffe kreisen, welche einen Zerfall des Protoplasma und somit auch eine Verarmung des Blutes an festen Bestandteilen bewirken, während gleichzeitig durch diesen gesteigerten Protoplasmazerfall die Alkalescenz, wie soeben erwähnt, herabgesetzt wird.

Außer diesem Moment des Protoplasma zerstörenden Einflusses auf die Konzentration des Blutes glaube ich aber nach gewissen Versuchen noch eine andere Ursache der Verdünnung des Blutes Karzinomatöser

annehmen zu sollen, welche in einem gewissen Gegensatz zu den im Kapitel der Tuberkulose mitgeteilten stehen und folgendes ergeben haben.

Es wurden krebsige Wucherungen, und zwar vorwiegend frisch exstirpierte Uteruskarzinome, unmittelbar nach der Operation unter sorgfältiger Vermeidung normalen Gewebes ausgeschnitten, zerkleinert, mit Alkohol behandelt, getrocknet, gepulvert und durch Kochen im Wasserbade extrahiert. Das filtrierte, klare gelbliche Extrakt wurde verschiedenen Kaninchen intravenös injiziert, und gab eine Einwirkung auf die Blutmischung, welche das folgende mittelwertige Beispiel erläutert.

Sehr kräftiges Kaninchen, 2,5 kg schwer, zeigt:

	Spez. Gewicht	Trockensubstanz des Blutes in Prozenten	Trockensubstanz des Serum in Prozenten
um 1 Uhr — Min.	1056,0	19,27	8,29
„ 1 „ 10 „	1056,4	—	—
„ 1 „ 22 „	erhält es intravenös 1 ccm Karzinomextrakt		
„ 1 „ 25 „	1055,5	18,60	6,83
„ 1 „ 30 „	1054,8	—	—
„ 1 „ 40 „	1055,5	19,03	8,45
„ 1 „ 53 „	nochmalige Injektion von 1 ccm Extrakt		
„ 1 „ 58 „	1054,0	18,52	7,21
„ 2 „ 05 „	1054,0	—	—

Dieser Versuch zeigt mit seinen Zahlen, daß das Extrakt aus krebsigen Wucherungen in der Blutbahn eine ähnliche lymphtreibende Wirkung äußert, wie z. B. Salz und Zucker, nämlich eine Flüssigkeit anziehende und Blut verdünnende, mithin eine Wirkung, welche derjenigen entgegengesetzt ist, welche wir oben für das Extrakt aus tuberkulösen Massen beschrieben haben. Daß eine Auflösung der roten Blutkörperchen bei diesen Injektionen keine Rolle spielte, war daran zu ersehen, das sich in dem klar abgesetzten Serum des Blutes nach Einführung des Extraktes Hämoglobin, auch in kleinsten Spuren, spektroskopisch nicht nachweisen ließ. Auch die starke Erniedrigung der Trockenrückstände des Serum nach der Injektion spricht gegen den Übertritt von gelöstem Hämoglobin in dasselbe und gleichzeitig beweist dieselbe, daß eine Flüssigkeit von geringerem Trockengehalt als Serum in das Blut übergetreten ist und die Verdünnung bewirkt hat.

Ich halte auf Grund dieser Versuche dafür, daß bei Krebskranken außer dem Protoplasma zerstörenden Einflusse des Krebsgiftes Lymphströmungen vom Blute her hervorgerufen

werden, welche zu einer Anziehung von Flüssigkeit in dasselbe und somit zur Verdünnung führen, resp. mit beitragen. Wenn Stintzing und Gumprecht meinen, daß diese Versuche mit Krebsextrakt doch nur eine vorübergehende Verdünnung des Blutes hervorgerufen haben, so muß ich dem entgegnen, daß das Krebsextrakt beim Versuchstier naturgemäß in kürzerer oder längerer Zeit definitiv aus dem Körper ausgeschieden wird, während im Gegensatz dazu bei der stetigen Entwicklung einer karzinomatösen Wucherung in irgend einem Organe die Giftabsonderung und demgemäß auch die Giftwirkung eine konstante und zumeist sich steigernde sein muß. Haben wir also im Tierexperiment naturgemäß nur ein vorübergehendes Phänomen vor uns, so bringt die chronische Krebskachexie des Menschen einen analogen Dauerzustand hervor, womit auch die Beobachtung übereinstimmt, daß nach Exstirpation zum Beispiel eines Magenkrebses die Blutbeschaffenheit sich häufig in rapider Weise mit dem Allgemeinbefinden bessert.

Es ist schließlich hierbei noch auf die eigentümliche Erscheinung hinzuweisen, daß Sektionen von manchen Kranken, welche das vollständige Bild der schwersten (perniciösen) primären Anämie darboten, neben sekundären Organveränderungen nur die Anwesenheit eines häufig verhältnismäßig kleinen Karzinoms in diesem oder jenem Organe, besonders im Magen, ergaben. Wenn man bei diesen Befunden an chronische, lang dauernde, wenn auch vielleicht nur geringfügige Hämorrhagien aus der Tumoroberfläche als veranlassende Momente für die Anämie denken kann, wie dies z. B. v. Noorden (1) und Israel gelegentlich eines Falles tun, so liegt auf der andern Seite doch der Gedanke nahe, daß von einem lang bestehenden Karzinom eine chronische Intoxikation mit progredienter Verschlechterung der Blutmischung ausgehen kann, und daß somit diese Fälle schwerster Anämie in ähnlicher Weise auf Resorption toxischer Substanzen beruhen, wie man es heute für die meisten der ätiologisch noch dunklen Fälle perniciöser Anämie annimmt.

Literatur.

Alexander. De la leucocytose dans les cancères. Paris 1887.

Daland u. Sadler. Über das Vorkommen der r. u. w. Blutk. im Blute des gesunden u. kranken Menschen. Fortschr. d. Med. 1891. Nr. 20.

Dehio. Blutunters. bei der durch Phthisis pulmonum, Karzinom usw. bedingten Anämie. St. Petersb. med. Wochenschr. 1891. Nr. 1.

Devoto. Über die Dichte des Blutes usw. Prag. Zeitschr. Bd. XI. S. 176.

Eichhorst. Spez. Pathol. u. Ther. Bd. II.

Einhorn. Über das Verhalten der Lymphocyten zu den weißen Blutkörperchen. Dissert. Berlin 1884.

Eisenlohr. Blut u. Knochenmark bei progr. pern. Anämie u. bei Magenkarzinom. Dt. Arch. f. klin. Med. 1877. Bd. 20.

Engelsen. Afhandl. for Doctorgraden in Medicin. Kopenhagen.

Escherich. Hydrämische Leukocytose. Berl. klin. Wochenschr. 1884. S. 145.

Freund. Zur Diagnose des Karzinoms. Wien. med. Blätter. 1885. Nr. 9 u. 36. — Kongr. f. inn. Med. 1889. Bd. VIII.

Grawitz, E. Über die Anämien bei Lungentuberkulose und Karzinose. Dt. med. Wochenschr. 1893. Nr. 51.

Haeberlein. Über den Hämoglobingehalt des Blutes bei Magenkrebs, Münch. med. Wochenschr. 1888. Nr. 22.

Halla. Über den Hämoglobingehalt des Blutes usw. Prag. Zeitschr. f. Heilk. Bd. IV. 1883. S. 198.

Hammerschlag. Über Hydrämie. Zeitschr. f. klin. Med. 1892. Bd. XXI.

v. Jacksch. 1. Über die Alkalezcenz des Blutes in Krankheiten. Zeitschr. f. klin. Med. 1888. XIII. — 2. Ein Beitrag zur Chemie des Blutes. Verhandlgn. des Kongr. f. inn. Med. 1893.

Kast. Hyper. u. anaplastische Hämatopoese bei universeller Karzinose. Dt. Arch. f. klin. Med. Bd. 76. 1903. H. 1—3.

Klemperer. CO_2-Gehalt des Blutes bei Krebskranken. Charité-Annalen. Bd. XV. 1890.

Kurpjuweit. Dt. Arch. f. klin. Med. Bd. 77. 1903. H. 5/6.

Laache. Die Anämie. 1883.

Laker. Die Bestimmung des Hämoglobingehaltes im Blute mittels des v. Fleischlschen Hämometers. Wien. med. Wochenschr. 1886. Nr. 18—20.

Leichtenstern. Untersuchungen über den Hämoglobingehalt d. Blutes in gesunden u. kranken Zuständen. Leipzig 1878.

v. Limbeck. Grundriß einer klin. Pathol. des Blutes. 1892.

Malassez. Sur la richesse du sang en globules rouges chez les cancéreux. Progrès méd. Paris. 1884. Nr. 28.

Matrai. Chem. Unters. des Blutes bei Krebskranken. Pester med.-chir. Pr. 1885. Nr. 36.

Muir. The physiol. and pathol. of the blood. Journ. of anat. and phys. XXV. 1891.

Mouisset. Étude sur le carcinome de l'estomac. Rév. de méd. 1891.

Müller, Fr. (1) Verhandl. d. Ver. f. inn. Med. 1888. S. 378. — (2) Stoffwechseluntersuch. bei Krebskranken. Zeitschr. f. klin. Med. Bd. XVI. 1889.

Neubert. Stoffwechselunters. bei Krebskranken. Diss. Dorpat 1889.

v. Noorden. 1. Unters. über schwere Anämien. Charité-Annalen. Bd. XVI. 1891. S. 217. — 2. Lehrb. d. Pathol. d. Stoffwechsels. S. 461.

Oppenheimer. Über die prakt. Bedeutung der Blutunters. usw. Dt. med. Wochenschrift. 1889. Nr. 42—44.

Osterspey. Die Blutunters. und deren Bedeutung bei Magenkrankheiten. Dissert. Berlin 1892.

Pée. Untersuchungen über Leukocytose. Dissert. Berlin 1890.

Peiper. 1. Alkalimetrische Untersuchungen des Blutes. Virch. Arch. Bd. 116. 1889. S. 337. — 2. Das spez. Gewicht des menschl. Blutes. Centralbl. f. klin. Med. 1891. S. 217.

Potain. Un cas de leucocythémie. Gaz. de hôp. 1888. Nr. 57.

Reinbach. Über das Verhalten der Leukocyten bei malignen Tumoren. Langenbecks Arch. 1893. Bd. 46.

Reinert. Zählung der roten Blutkörperchen. 1891.

Rieder. Leukocytose. 1892.

Rumpf. Alkalimetrische Unters. des Blutes. Centralbl. f. klin. Med. 1891. S. 441.
Schaper. Blutuntersuchungen usw. Dissert. Göttingen 1891.
Schmaltz. Die Unters. des spez. Gewichts des menschl. Blutes. Dt. Arch. f. klin. Med. Bd. 47. S. 145.
Schneider, Gottlieb. Die morpholog. Verhältnisse des Blutes bei Herzkrankheiten und bei Karzinom. Dissert. Berlin 1888.
Scholkoff, Sophie. Zur Kenntnis des spez. Gew. d. Blutes usw. Diss. Bern 1892.
Sörensen. Undersøgelser om Antallet af røde og hvide Blodlegemer under forskjellige physiologiske og pathologiske Tilstande. Kjøbenhavn 1876.
Stintzing u. Gumprecht. Wassergehalt u. Trockensubstanz des Blutes. Dt. Arch. f. klin. Med. 1894. Bd. 53. S. 265.
Strauer, O. Systematische Blutunters. bei Schwindsüchtigen und Krebskranken. Dissert. Greifswald 1893.
Strauß u. Rohnstein. Anämien. Berlin 1901.
Trinkler. Über die diagnostische Verwertung des Gehaltes an Zucker im Blute. Centralbl. f. d. med. Wiss. 1890. S. 498.
Virchow. Cellularpathologie. 1872.

Sachregister.

Abdominaltyphus s. Typhus.
Abführmittel 588.
Abscedierung 695.
— bei Perityphlitis 702.
Absorptionsspectra, Tabelle derselben 539.
Acetanilid 540.
Adénie 456.
Addisonsche Krankheit 351. **571.**
— Oligämie dabei 573.
Aderlaß **226.**
— Ausführung mittels Punktionskanäle 10.
— bei Chlorose 389.
— und Lymphströmung 226.
— bei Stauungen 621.
— therapeutische Wirkung 226.
Aestivo-autumnale Fieber 741.
Äthylendiamin 533.
Agrostemma Githago 532.
Alkalescenz des Blutes, Bestimmung 61.
Alkalimeter 62.
Alkalispannung 63.
Alkoholismus, Fett im Blute 556.
Ammoniak, als Blutgift 533.
Amylase 166.
Amylnitrit 86.
Anadenia ventriculi 577.
Anaematosis 274.
Anämie **215.**
— allgemeine Ätiologie 220.
— aplastische 325.
— Definition des Begriffes 215. 219.
— Einteilung 217. 218.
— sekundäre **221.**
— — nach Blutverlusten 220. 221. 227.
— — durch Blutgifte 220.
— — — mangelhafte Ernährung 220. **237.**
— — durch Eisenmangel 246. 247.
Anämie, sekundäre, durch Eiweißausscheidung 220. 247.
— — — Atrophie des Blutes 220. 248.
— — — hygienische Schädlichkeiten 220. 249.
— — — hohe Temperaturen 252.
— — des Kindesalters **259.**
— — der Schule 261.
— — Therapie **262.**
— gravis cum leucocytosi 512.
— infantum pseudoleucaemica **511.**
— kongenitale 260.
— lymphatica 456.
— progressive perniciöse 220. **273.**
— — durch Blutungen 321.
— — Definition 274.
— — Disposition 279. 311.
— — Knochenmark 303. 312. 322. 328.
— — durch intestinale Intoxikation 313.
— — Statistik 278.
— — Symptome 281.
— — Stoffwechsel 285.
— — Blutbeschaffenheit 288—298.
— — pathologische Anatomie 299.
— — Entstehung 306.
— — Therapie 318. 335.
— — Krankheitsverlauf 331.
— — Prognose 334.
— — Rückfälle 332.
— scheinbare **256.** 261.
— splenica **493.**
— der Tropenbewohner 252.
— — Tunnelarbeiter s. Anchylostomum.
— — Ziegelarbeiter s. Anchylostomum.
Anämische Degeneration der roten Blutk. 119.
Anchylostomum duodenale **769.**
— Anämie 308.
— Blutungen 772.
— Entstehung der Anämie 309.
— Leukocyten 197.
— Übertragung 771.
— Vorkommen 769.
— Zoologie 769.
Anguillula stercoralis 773.
Anilin, als Farbstoff 17.
— als Blutgift 533. 538. 540.
Anopheles 744. 752.
Anoxyhämie 629.
Antifebrin 540.
Antithrombin 599.
Aorta chlorotica 258.
Aplasie des Markes 219. 324.
Aplastische Anämie 325.
Apparate zum Auffangen von Blut 11.
Arsenbehandlung bei Anämie 269.
— bei Chlorose 391.
— — pern. Anämie 341.
— — Pseudoleukämie 384.
— Wasserstoff 531.
Arterienblut 89. 625.
Arzneimittelleukocytose 177.
Arzneiexantheme 722.
Ascaris lumbricoides 776.
Asthma bronchiale 650.
— eosinophile Zellen dabei 650.
Atmung und Sauerstoffaufnahme 624.
Aussaat von Blut auf Nährböden 27.
Azurreaktion 22. 23.

Bakterien im Blute 668. 670.

Bakterien im Blute bei Cholelithiasis 605.
— — — —Diphtherie 692.
— — — — Leukämie 397.
— — — — Malaria 735.
— — — — pernic. Anämie 298.
— — — —Pneumonie 644.
— — — — Pseudoleukämie 460.
— — — — Sepsis 696.
— — — — Tuberkulose 713.
— — — —Typhus abdom. 674.
— — — — — recurrens 726.
— Extrakte, Wirkung 80. 671.
— Stoffwechselprodukte 80. 193. 234. 671.
Baktericide Eigenschaften des Blutes 28.
Bakteriologische Blutuntersuchungen **27. 29.** 669. 697.
Bantische Krankheit **493.**
— — Entstehung 495.
— — Symptome 494.
— — Therapie 498.
Barlowsche Krankheit 562. 566.
Basophile Körner in Erythrocyten s. d.
Basophil granulierte Leukocyten s. Mastzellen.
Bergwerke, Vorkommen von Anchylostomum 770.
— Blut der Pferde 251.
Beri-Beri 733.
Bienengift 532.
Biermersche Anämie s. pernic. Anämie.
Bilharzia haematobia 767.
Biliöses Typhoid 727.
Bittersalz 589.
Blackwater fever 761.
Blausäure 535.
Bleichsucht s. Chlorose.
Bleivergiftung 234. 311. **535.**
Blutbildung s. Erythroeytenbildung.
Blutdruck, Einfluß auf das Blut **85.**
— u. Lymphströmung **85.**
Blutentnahme 8—11.
Blutergußresorption 533.
Blutgefäße, Entwickelung 257.
Blutgerinnung 51.
Blutgifte 95. 122. 232. **530.**
— Anämie als Folge 232.
Blutgifte, Bildung bei Anacidität des Magens 315. 316.
— und Hämocytolyse 233.
— — Hämoglobinämie 527,
— — Hämoglobinurie 529.
— Immunisierung gegen dieselben 236.
— Tierexperimente 533.
— Widerstandsfähigkeit gegen 235.
— Wirkungsweise 233.
Blutinfusion, rektale 268. 343.
Blutkapillaren, Sekretion derselben 78.
Blutkörperchen, rote, s. Erythrocyten.
— — kernhaltige, s. Erythroblasten.
Blutkörperchen, weiße, s. Leukoeyten.
Blutkrise 296.
Blutplasma s. Plasma.
Blutplättchen **205.**
— Bedeutung 209.
— Bildung aus Blutkörperchen 108. 207.
— Entstehung 206. 209.
— Färbung 206.
Blutpräparate, therapeutische 268.
Blutserum, Eiweißgehalt 46.
— Moleküle desselben 79.
— und Plasma 45.
— spez. Gewicht 46.
— Stickstoffgehalt 46.
— Trockenrückstände 46.
— Untersuchung 45.
Blutstäubchen 210.
Blutstauung 621.
Bluttransfusion 342. 449.
Bluttrinken 268.
Blutuntersuchungen, Methoden **1—65.**
— histologische 12.
— Zwecke 3.
Blutverluste, akute 221. 222.
— — Regeneration 224. 225.
— — Therapie 226.
— chronische 227.
— — Regeneration 230.
— — u. pernic. Anämie 229.
Blutverteilung im Körper 88.
Blutzentrifuge 49.
Bothriocephalus latus **774.**
— Blutgiftbildung 308.
— Entstehung der Anämie 308.
— Vorkommen 774.
— Zoologisches 774.
Bremersche Blutprobe 553.
Bronchialasthma 650.
Cadaverin 287.
Callusbildungen und Markzellen 98.
Chemische Alterationen des Blutes 77.
Chemotaxis und Leukocytose 179. 183.
Chemotropismus 179.
Chininhämoglobinurie 763.
Chloroleukosarkom 509.
Chlorolymphosarkom 509.
Chlorom **508.**
Chloromyelosarkom 509.
Chlorose 220. **356.**
— Begriffsbestimmung 356.
— Blutbeschaffenheit 363 bis 371.
— disponierende Schädlichkeiten 376. 377.
— Entstehung 379.
— und Gastroptose 360. 382.
— Geschlechtsfunktion 361. 380.
— der Großstadt 378.
— Nervensystem 362. 382.
— habituelle 374.
— Herzgeräusche 357. 358.
— und Hypoplasia cordis 256. 373. 374.
— Lebensalter 375.
— als Neurose aufzufassen 383.
— pathologische Anatomie 372.
— Prophylaxe 392.
— Prognose 386.
— Statistik 375.
— Stoffwechsel 361.
— Symptome 357—363.
— Therapie 387.
— Venengeräusche 359.
— — Thrombosen 359.
— Verlauf 384.
Chlorosis aegyptica 769.
— syphilitica 716. 719.
Chlorsaures Kali 538.
Cholämie 600. 606.
Cholangitis suppurativa 707.
Cholelithiasis 605.
Cholera **685.**
— Alkaleseenz d. Blutes 686.
— Bazillen, Wirkung auf d. Blut 82.
— Blutbeschaffenheit 591. 685.
— Diarrhöen 591.
Cholesterämie 600.
Chorea 657.
Chromaffine Substanz 351.
Chromaturie 417.
Chromsäurevergiftung 540.
Chyluric 768.

Cirrhosis hepatis 603.
— ventriculi 577.
Coccidienentwicklung 744.
Cochinchinadiarrhöe 773.
Culex 751.
Cyanmethämoglobin 535.
Cyclamen 532.

Darm 586.
— Fäulnis und Anämie 316.
— Schleimhautatrophie 301. 305.
— Schleimhaut u. Leukocytenbildung 142. 187.
— — bei pernic. Anämie 300. 301. 305. 313.
— — und Resorption 586.
— Schmarotzer 233.
— Sekretion 82. 588.
Dementia paralytica 658.
Dermatitis 722.
Deshydratation des Blutes 89. 618.
Diabetes mellitus **550.**
— Alkalispannung 553.
— Bremersche Probe 553.
— Chemismus d. Blutes 551.
— Fett im Blut 556.
— Glykogen 556.
— Säurebildung 556.
— Williamsonsche Probe 554.
— Zuckergehalt d. Bl. 551.
Diarrhöe, Einfluß auf das Blut 588.
— der Kinder 595.
Diphtherie **692.**
— Bazillen im Blute 692.
— — Einwirkung auf das Blut 693.
— Leukocyten 693.
Distomum hämatobium 767.
Diurese, Wirkung auf das Blut 82.
Dochmius s. Anchylostomum.
Ductus thoracicus-Lymphstrom 145.
— — — Lymphocyten desselben 144. 145. 149.
Dysenterie 594.
Dyspnoë, Fett im Blute 556.
— Harnsäure im Blute 558.

Eisen-Bäder 268.
— Bestimmung im Blute 43.
— — in der Leber 124.
— in Leukocyten 159. 165.
— Gehalt der Nährstoffe 264.
— Mangel in der Nahrung 246.
— Präparate 267.
— Quellen 268.
Eisen, Reserven des kindlichen Organismus 246. 265.
— Therapie 264—269.
— — bei Chlorose 391.
— Wirkungsweise 247. 266.
Eiterbakterien 695.
— Jodreaktion 703.
Eiterungen, Bakterien im Blute 695.
— Leukocyten dabei 192. 701.
Eiweißbestimmung im Blute 38.
— Ausscheidung u. Anämie 247.
— Resorption d. Leukocyten 166.
Ekzem 723.
Elementarkörperchen 205.
Elephantiasis 768.
Embryonale Blutzellen 96. 103.
Emphysem 649.
Emulsine 166.
Endocarditis 609.
— ulcerosa 697.
Entkernung der Erythroblastten 106.
Entnahme des Blutes 8.
— — beim Tiere 11.
Entzündung und Leukocyten 151. 167. 192—195.
Eosinophile Zellen **138.**
— — Herkunft 155.
— — Kennzeichen 138. 157.
— — Verhältnis z. Hämoglobin 158.
— — Zählung 36.
Eosinophile Myelocyten 156. 182.
Eosinophilie 181. 197.
— bei Asthma 181.
Epilepsie 658.
Ernährung, ungenügende 242.
— — u. pernic. Anämie 313. 314.
— Tierversuche 243—246.
Ernährungstherapie bei Anämie 263.
Erysipelas 695.
Erythrämie 514.
Erythrocyten **109.**
— basophile Körner 120 bis 123.
— Bau derselben 110.
— Bildung derselb. **94.** 104.
— — beim Embryo 94.
— deformierte 117. 118.
— Degeneration 120—123.
— Färbung 118.
— Fixation 14.
Erythrocyten, Genesis im Mark 104—106.
— Glockenform derselben 109.
— großer Form 115.
— Hb-Gehalt 113.
— heteroplastische Neubildung 105.
— homöoplastische Neubildung 105.
— Innenkörper 123.
— kernhaltige s. Erythroblasten.
— kleiner Form 115.
— Lebensdauer 124.
— Polychromasie 118. 119.
— Pathologie 112.
— Photogramme bei ultravioletten Licht 111.
— Regeneration 121. 122.
— Stechapfelform 114.
— Untergang 124. 528.
— Verhältnis zum Plasma 125—127.
— Zahl derselben 113.
— Zählapparate 31.
Erythroblasten 98. **116.** 183.
— Bildung 101.
— Eigenschaften 102.
— Entkernung 106. 107.
Erythroblastom 507.
Extractum filicis maris 533.

Färbung der Blutpräparate 16—27.
— Technik derselben 17.
Farbstoffe für Blutpräparate 17. 18.
Febris perniciosa hämoglobinurica (Schwarzwasserfieber) 761.
Fermentwirkung der Leukocyten 165—166.
Ferrometer 44.
Fett im Blute beim Alkoholismus 556.
— — bei Diabetes 556.
— — bei Fettsucht 561.
— — Nachweis 65.
— Entwicklung, Einfluß auf d. Blutmenge 75. 257.
Fettherz 193. 481.
Fettmark 97.
Fettsucht **559.**
— Fett im Blute dabei 561.
— Gesamtblutmenge 560.
— Verhalten des Blutes 561.
Fibrinferment 165.
Filiavergiftung 533.
Fièvre biliense hématorique 761.
Filaria sanguinis hominis 768.

Fixation der Präparate 14 bis 16.
Flagella 735.
Flüssigkeitsaufnahme, Wirkung auf das Blut 81.

Galle, Einwirkung auf das Blut 593.
Gallenfarbstoff, Bildung 124. 597.
— Wirkung auf das Blut 600.
Gallensäuren 532, 598.
— Giftwirkung 532.
Gallertmark 98.
Gameten der Malariaparasiten 745.
— befruchtete 745.
Gastroptose u. Chlorose 360.
Gastrectasie 584.
Gaswechsel, respiratorischer 627.
Gefrierpunktsbestimmung 59. 80.
Geistige Überanstrengung u. pernic. Anämie 280.
Geisteskrankheiten 658.
Geldrollenbildung der Erythrocyten 114.
Gelenkrheumatismus 731.
Géophagie 770.
Gerinnung des Blutes 45.
— Aufhebung derselben 49.
— Bestimmung d. Zeit 51.
— bei Hämophilie 567.
— Plättchen dabei 209. 210.
Gesamtblutmenge 74. 75.
— bei Fettreichtum 560.
— bei Hunger 186. 239.
Geschlecht, Einfluß auf das Blut 72.
Geschlechtsfunktionen, weibliche 73.
Geschwülste, Blutgiftbildung 233.
Gicht **557.**
— Alkalescenz des Blutes 559.
— Harnsäure im Blut 558.
Giftwirkungen bei pernic. Anämie 330.
Giemsafärbung 24.
Glasröhrchen für Blutuntersuchungen 11.
Glykogenreaktion d. Leukocyten 167. 168.
Gonorrhoe, Leukocytose 197.
Gotthardtunnelanämie 770.
Granula der Leukocyten s. Leukocyten.
Gravidität und pernic. Anämie 329.
Großstadtchlorose 378.
Guajakfärbung der Leukocyten 164.
Guajakolvergiftung 533.
Gynäkologische Verwertung d. Leukocyten 702.

Haemamöba leukaemiae 400.
— malariae 737.
Hämatin 56.
Hämatoblasten 108. 205.
Hämatogener Ikterus 597.
Hämatokrit 48.
Hämaturie, intermittierende 541.
— paroxysmale 541.
— bei Filariosis 768.
Haematozoon malariae 737.
— febris recurrentis 729.
Hämocytolyse 233.
— bei Sepsis 700.
Hämoglobin, Färbung 113.
— Injektion 529.
— junges 113.
— Messung 39.
— Sauerstoffgehalt 627.
— Skala 39.
Hämoglobinämie **527.**
— Diagnose 528.
Hämoglobinämische Innenkörper 123.
Hämoglobinometrie 39—43.
Hämoglobinurie 529.
— paroxysmale **541.**
— — bei Malaria 608.
— der Schwangerschaft 546.
Hämokonien 210.
Hämomakrophagen 163.
Hämometer 40. 41.
Hämophilie **566.**
— Gerinnung d. Blutes 567.
— Therapie 569.
Haemoptoë 227.
Hämorrhagien siehe Blutverluste.
Hämorrhagische Diathesen **562.**
— — bei Leukämie 401. 405.
Hämorrhoiden 227.
Haemosiderosis s. Siderosis.
Haemosporidie 738.
Halbmondformen d. Malariaparasiten 741.
Halteridium 744.
Harnsäureausscheidung u. Leukocyten 162.
— im Blute bei Gicht 558.
— — Herzfehler 558.
— und Leukocytose 177.
— bei Leukämie 409.
Harnstoff u. Leukocytose 177.
Hautkrankheiten 724.
Helvellasäure 532.
Hématoblast siehe Blutplättchen.
Hemiplegie 610.
Herpes 722.
Herz 256.
— Fehler 609. 613. 619.
— Hypoplasie 256.
— — bei Chlorose 256. 373.
— — und Blutmenge 257.
— Kapazität 257.
— Krankheiten, Blut dabei 609.
— Muskel u. Blutbeschaffenheit 619.
— Verfettung 304.
Histon 162.
Histologische Methoden 12.
— feinere Methode 26.
Hodgkinsche Krankheit 455.
Höhenklima, Einwirkung auf das Blut 263. **628.**
— Blutneubildungshypothese 631.
— scheinbare Blutvermehrung 639.
— Tierexperimente 634.
Hollundermarkplättchen zu Blutuntersuchung 13.
Hungern, Einfluß auf das Blut 186. 239.
Hungerkünstler 239.
Hungerversuche 237—239.
Hydrämie 613.
Hydratation des Blutes 89. 618.
Hydrazin 541.
Hydrops und Blutmischung 662.
Hydrotherapie, Wirkung auf das Blut 86.
Hydrothionämie 578.
Hygienische Verhältnisse u. Anämie **249.** 329.
Hypeosinophile Granula 157.
Hyperglobulie bei Herzkrankheiten 609.
Hyperleukocytose 173.
Hyperisotonie } s. osmotischer Druck.
Hypisotonie }
Hypoleukocytose 174. **197.**
— experimentelle 198.
Hypoplasia cordis 256. 373.
Hysterie und Chlorose 383.

Ikterus, Blutmischung dabei **600.**
— hämatogener 597.
— bei Kohlensäureüberladung 622.
— Neonatorum 601.
— durch Resorption 597.

Impetigo 723.
Inanition 237.
Individuelle Unterschiede d. Blutes 74.
Infektionskrankheiten **668.**
— Blutgifte bei denselben 233. 532.
Intermittens s. Malaria.
Isotonie siehe osmotischer Druck.

Japanische Kinder 72.
Jodophile Substanz 64. 168.
Jodreaktion im Blute 64.
Jugendformen der Erythrocyten 115.

Kachexia africana 770.
— montana 770.
— strumipriva 82.
— tödliche, ohne anatomischen Befund 350.
Kahlersche Krankheit 507.
Kältewirkung auf das Blut 86—93.
— und Hämoglobinämie 91.
— und Leukocytose 175.
Kali chloricum 538.
Kammer, feuchte 13.
Kapillarpyknometer 37.
Karyokinesen, Karyolyse, Karyorhexis } siehe Kernstruktur.
Karzinom **779.**
— Anämie als Folge 233.
— Blutgiftbildung 234. 538.
— Extrakte, Wirkung 784.
— der Knochen 510.
— der Leber 604.
— Leukocyten 195.
— des Magens 580.
— der Nebenniere 573.
Katzen, basophile Körner der Erythrocyten 101.
Kernstruktur der Erythroblasten 102. 106. 107. 117.
— der Leukocyten s. d.
Kindesalter, Blutmischung 71. 72.
— Anämie 259.
Klima, Einfluß auf das Blut 263.
Kleidung, Einfluß auf das Blut 252.
Knochen, Markentwicklung 98.
Knochenkerne 98.
Knochenkrankheiten. Einfluß auf das Blut 457. 510.
— Endotheliom 510.
— Entzündung 510.
— Karzinom 510.
— Sarkom 510.
Knochenkrankheiten, Sklerose 426. 510.
— Syphilis 426.
Knochenmark, als blutbildendes Organ **95—108.** 142.
— gallertiges 98.
— gelatinöses 98.
— gelbes 98. 184.
— lymphadenoides 422.
— lymphoides 97. 184.
— bei Leukocytose 183. 184.
— bei Leukämie s. d.
— bei pernic. Anämie s. d.
— bei Einwirkung der Röntgenstrahlen 99. 199.
— als Untergangsstätte der r. Blutkörperchen 124.
— nach Venäsektio 227.
— Venenblut 146.
Knochenmarkzellen **101.**
Kochsalzlösungen 79—81.
— osmotischer Druck 79. 81.
— physiologische 31. 124.
Körnige Degeneration der Erythrocyten 120.
Kohlenoxydeinatmung 534.
— — u. pernic. Anämie 360.
— Hämoglobin 56.
— Nachweis 534.
— Vergiftung 534.
Kohlensäureaustausch 627.
— im Blute 61.
Kompensationsstörung bei Herzfehlern 613.
Kongenitale Anämien 260.
Konstitution, Einfluß auf d. Blut 74.
Konstitutionskrankheit **550.**
Krebskachexie s. Karzinom.
Kristalle, Charcot-Leydensche 418.
— bei Asthma 650.
— bei Leukämie 418.
Krüppelformen d. r. Bl. s. deformierte Erythrocyten.

Lactation u. pernic. Anämie 329.
Lactase 166.
Lactophenin 540.
Lammbluttransfusion 530.
Laverania malariae 741.
Lebensalter, Einfluß auf d. Blut 71.
Leber **596.**
— bei pernic. Anämie 302.
— embryonale Blutbildung 95. 142. 596.
— Eiterung 707.
— Gallenfarbstoffbildg. 597.
— -Krankheiten 603.
— — ak. gelbe Atrophie 605.
Leber-Krankheiten, Karzinom 604.
— — Cirrhose 603.
— — Syphilis 604.
— Siderose 124.
— als Untergangsstätte der r. Bl. 124. 597.
Leichenblut 29. 698.
Lepra 723.
Leuchtgasvergiftung 534.
Leukämie **395.**
— akute 401. 414.
— atypische 434.
— Ätiologie 397.
— Blutbefunde 409—419.
— Chemismus d. Blutes 417.
— chronische 403. 413.
— Diagnose 439.
— Entdeckung 419.
— Erreger d. Krankheit 398.
— Histogenese der Leukocyten 428.
— Historie der Krankheit 419.
— -Impfungen 399.
— Knochenmark 420. 427.
— Komplikationen 436.
— Krankheitsverlauf 435.
— Kristalle 418.
— Lehre von Ehrlich 423.
— — — E. Grawitz 424.
— — — E. Neumann 420. 422.
— — — Walz-Pappenheim 423.
— Leukocytenformen 411. 412.
— Lymphogenie 414.
— lymphoide 414. 430.
— Myelogenie 413.
— Prognose 442.
— als Sarkomatose 433.
— Statistik 395.
— bei Tieren 396.
— Stoffwechsel 408.
— Symptome 400.
— Therapie 443.
— — mit Röntgenstrahlen 443.
— Übergänge 438.
Leukanämie 411. **513.**
Leukoblasten 108.
Leukocyten **132.**
— atypische 140.
— Bewegungserscheinungen 163.
— Bildungsstätten 141.
— — im Fötus 141.
— chemische Eigenschaften 162.
— Entwicklung 141.
— eosinophile s. d.
— Funktion 160.

Leukocyten, Fermentwirkungen 165. 166.
— Herkunft **144.**
— Kernfunktion 143. 165.
— Kernstruktur 143.
— Lymphocyten s. d.
— Mutterzellen 74.
— Neutrophile **136.** 152.
— — Granulafärbung 136.
— —Kernstruktur 137. 169.
— — perinukleäre Granula 138.
— — Zahlen 141.
— physiologische Eigenschaften 163—172.
— Reizungsformen 649.
— Stammbaum 161.
— Stammzelle 161.
— Übergangsformen **138.** 139.
— Zählung 35. 176.
— Zahlen 35. 140. 161.
— Zellstruktur 142. 143.
— als Parasiten 171.
— Zerfall 162.
Leukocytose **173.**
— Ätiologie 177.
— agonale 190.
— Arzneimittel 177.
— Bedeutung 123.
— bakterielle 177.
— Definition 173.
— Diagnose 173.
— entzündliche 192.
— Entstehung 178—183.
— eosinophile 197.
— nach der Geburt 188.
— nach Kältewirkung 175.
— kachektische 195.
— im Kindesalter 71. 72. 261.
— und Knochenmark 183. 184.
— lymphocytotische 196.
— Nachweis 174.
— der Neugeborenen 190.
— neutrophile 196.
— pathologische 191.
— physiologische 185.
— posthämorrhagische 191. 225.
— scheinbare 175. 176.
— der Schwangeren 188.
— toxische 177.
— Verdauungs-L. **185.** 186.
— nach Wärmeeinwirkung 90.
— im Wochenbett 189.
Leukonuklein 162.
Leukopenie 180.
Leukosarkom 502.
Licht, Einfl. auf das Blut 250. 251.
Lipaemie s. Fett im Blut.
Lipase 166.
Luft, Einfl. auf d. Blut 250.
Luftverdünnung s. Höhenklima.
Lunge, Gasaustausch 627.
Lungenemphysem 649.
Lungenkreislauf 89. 618.
Lymphadénie alcucémique 352.
Lymphadenom 456.
Lymphagoga 78.
Lymphatische Apparate 502.
— Primärerkrankungen 501.
Lymphbahnen d. Gewebe 77.
Lymphbildung 77—80.
Lymphdrüsen, Blutbildung 142. 154. 178.
— Lymphocytenbildung 145.
— Reizungen 178.
Lymphocyten 105. **134.**
— Entwicklung 144.
— Differenzierung 135.
— Granula 135. 136.
— Funktion 149.
— große Formen d. Markes 145.
— Herkunft 144.
— Kennzeichen 134. 135. 146.
— Photogramme 135.
— Lokomotion 149. 150.
— als Vorstufen v. Erythrocyten 105.
— im Tierreiche 149.
— Zahlen 141.
Lymphocytose 196.
Lymphogonien 425.
Lymphoide Leukocyten 139. 147. 154.
Lymphoma, gummosum 476. 480.
— malignum 456.
— und Röntgenstrahlen 199.
— simplex 476. 477.
— tubereulosum 476. 477.
Lymphomakrophagen 163.
Lymphomatosen 501.
Lymphosarkom **503.**
— Anatomie 503.
— klinisches Bild 504.
— u. Pseudoleukämie 505.
Lymphscrotum 768.

Magenkrankheiten **576.**
— Anadenie 577.
— Cirrhosis 577.
— Ektasie 584.
— Hämorrhagien 577.
— Karzinom 580.
— — Differentialdiagnose 582.
— Sekretion 314. 351. 577.
Magenkrankheiten, Ulcus rotundum 579.
— Wasserresorption 578.
Makrocytose 169.
Makrocyten s. Erythrocyten großer Form.
Makrogameten 745.
Maladie de terre 770.
Malariaerkrankungen **734.**
— u. Bantische Krankheit 494.
— Blutbeschaffenheit 757.
— Hämoglobinurie dabei 761.
— Impfung 747.
— Inkubation 749.
— und Leukämie 397.
— Prophylaxe 751.
— Statistik 753.
Malariakachexie 759.
Malariaparasiten 736.
— Arten derselben 738.
— Gameten 745.
— Geißelbildungen 742.
— Impfung 747.
— Jugendformen 123.
— Laverania 741.
— Merozoiten 737.
— im Mosquito 744.
— Monogonie 737.
— der Quartana 740.
— Ringformen 741.
— Schizogonie 737.
— Sporogonie 737. 743.
— Sporulation 745.
— der Tertiana 739.
— toxische Produkte 759.
— der tropischen Fieber 741.
— Übertragung auf den Menschen 747.
— Untergang 743.
— Untersuchungsmethoden **29.**
— Vorstufen 123. 742.
Mal d'estomac 770.
Maretin 541.
Markzellen 152.
Masern **687.**
Mastzellen 153. 156.
Maulbeerform der Erythrocyten 114.
Megaloblasten im Blute 117. 293.
— im Knochenmarke 97. **103.** 104.
Megalocyten s. Erythrocyten großer Form.
Melanämie bei Malaria 760.
— bei Rekurrens 728.
Melanin 760.
Menstruation, Einfl. auf das Blut 73.

Merozoiten 737.
Metachromasie der Granula 157.
Methämoglobin, durch Gifte 538.
— Nachweis 56.
Metrocyten 97.
Mikrocyten s. Erythrocyten kleiner Form.
Mikrogameten 745.
Mikroorganismen, Untersuchungsmethoden 27 bis 30.
Milchsekretion u. Lymphe 77.
Milzabszeß 681.
— als blutbildendes Organ 95. 96.
— Exstirpation 449. **498.** 499. 682.
— Hyperplasie und Intoxikation 497.
— myeloide Umwandlung 155. 157.
— u. Leukocytenbildung 142. 154.
— unter Röntgenbestrahlung 198.
— spodogener Tumor 528.
— als Untergangsstätte der r. Bl. 124.
Milzbrandbazillen 668.
Molekuläre Konzentration d. Blutes 79.
Monaden bei Leukämie 398.
— bei pernic. Anämie 298.
Morbus Addisonii **571.**
— Banti **493.**
— Barlow 562. 566.
— Basedow 658.
— Brightii 519.
— coeruleus 517. 620.
— Kahler 507.
— maculosus Werlhofi 562.
Morchelvergiftung 531.
Mosquito (Mücken) 744.
— bei Malaria 744.
— — Abbildung 752.
— — Entwicklung ders. 753.
Mundhöhle, Entzündungen 575.
Muskeltätigkeit, Einfluß auf d. Bl. 73. 74. 84.
Mutterzellen d. Blutk. 105.
Myelämie 413. 423.
Myeloblasten 152.
Myelocyten, neutrophile 152.
— eosinophile 176. 182.
Myelogene Zellen s. Knochenmark.
— Leukämie 413.
Myelogonien 425.
Myeloide Leukämie 423.
Myeloide Umwandlung der Milz 155. 157.
Myelome 502. **506.**
Myelopathie 219.
Myxödem 82.

Nahrungsentziehung, Einfl. auf d. Bl. **237.** 246.
Nationalität, Einfluß a. das Blut 72.
Nebennierenerkrankungen 573.
— und Blutbildung 83.
Nephritis s. Nierenkrankh.
Nervensystem u. perniciöse Anämie 283.
— Krankheiten **655.**
— und Chlorose 269.
Neugeborene, Blutmischung 71.
— Leukocytose 190.
Neurose u. Chlorose 383.
— funktionelle 656.
Neutrophile Blutbildung von Arneth 169—171.
Neutrophile Leukocyten s. Leukocyten.
Nierenkrankheiten **660.**
— chronische parenchymatöse 661.
— interstitielle 665.
— Hydrops dabei 662.
— und Urämie 664.
Nitrobenzolvergiftung 540.
Normoblasten s. Erythroblasten.
Normocyten s. Erythrocyten.
Nuklein 162.
Nukleoide 208.
Nukleoalbumin 162.
Nukleohiston 162.

Objekttisch, erwärmter 13.
Ösophaguskarzinom 575.
— Erkrankungen 575.
Oligämie 217. **256.** 259.
Oligochromämie 216.
Oligocythämie 216.
Oocyste d. Malariaparasiten 745.
Ookinet d. Malariaparasiten 745.
Osmotischer Druck d. Bl. 59.
— — Bestimmung 59—61.
— — bei Übertritt von Plasma 78—81. 126.
— — verschied. Salzlösungen 125. 126.
Ossifikationen und Markzellen 98.
Osteomyelitis 695. 696.
Ovarien, Einfluß auf das Blut 83.
Osteosklerose 155.
Oxydasen der Leukocyten 164.
Oxydierende Stoffe, Wirkg. auf d. Bl. 538.
Oxyhämoglobin 55.

Panaritium 696.
Parasitentheorie der Leukocyten 171.
Paroxysmale Hämoglobinurie 541.
Pemphigus 722.
Peritonitis 194.
Perityphlitis 192. 193. 702.
Perniciöse Anämie s. Anämie.
Perniciöses Fieber 761.
Pfortader, Stauung 603.
— Untergang von r. Blutk. 597.
Phagocytose 163.
Pharmakosiderose s. Siderose
Phenacetin, Blutgift 540.
Phenokoll 540.
Phenolphthalein 541.
Phenylhydrazin 533. 541.
Phlegmone 697.
Phthise s. Tuberkulose.
Phosphorvergiftung 602. 605.
Physiologische Salzlösung 31. **124.**
— Veränderungen der Blutmischung **69.**
Plasma des Blutes 44.
— Eintritt in die Gewebe 79.
— Gewinnung 44.
— Verhältnis zu den roten Blutk. 125—127.
Plasmocyten 209.
Plasmodium malariae 738.
Plasmolysis 233. 527.
Plasmorhexis 209.
Plasmoschisis 209.
Plasmotropismus 233. 527. 672.
Plethora 610.
Pneumonie **644.**
— und Aderlaß 227.
— Bakterien im Blute 644.
— Blutmischung 645.
— Leukocyten 647.
Pneumokokkensepsis 645.
Pocken **687.** 690.
Poikilocyten s. deformierte Erythrocyten.
Polarreisen 251.
Polarnacht 251.
Polychromatophilie der r. Blutk. **118.** 119. 120.
Polycythämie 514.
Polyglobulie 514.
Polyplasmie 217. 367.

Proteosoma 744.
Protozoen d. Malaria 737.
Pseudoeosinophile Zellen 157.
Pseudoleukämie **455.** 458.
— Ätiologie 459.
— Blutmischung 469.
— Diagnose 473.
— Drüsenschwellungen 476.
— Giftbildungen in den Drüsen 485.
— Infektion durch Parasiten 460.
— Krankheitsverlauf 472.
— pathol. Anatomie 475.
— Prognose 488.
— Statistik 458.
— Stoffwechsel 464.
— Symptome 462.
— Therapie 488.
— Verhältnis zur Leukämie 487.
— Wesen d. Krankheit 482.
Psoriasis 723.
Psychische Beeinflussung d. Blutes 91.
Puerperalfieber 696.
Punktionskanüle z. Venenpunktion 9.
Purpura hämorrhagica 502.
Putresein 287.
Pyämie s. Sepsis.
Pyknose s. Kernstruktur.
Pyrodin 234. 533.
Pyrogallussäure 533. 540.

Quartanfieber 740.
— Impfung 747.
— Inkubation 749.
— Parasiten 739.
— triplicata 740.
Quecksilber, Einfl. auf das Blut 718.
Quillajasäure 532.
Quillaja Saponaria 532.
Quotidianfieber 738.

Rachitis, Leukocyten 196.
Reduziertes Hb 55.
Refraktometer 46.
Rekurrensfieber 725.
— Spirillen 726.
Reduzierende Stoffe, Wirkung a. d. Blut 538.
Resistenz der r. Blutk. s. Widerstandsfähigkeit.
Respirationsapparat, Erkrankungen **624.**
Respiration, Beschleunigung 642.
Respirationsluft, Wasserabgabe 642.
Respiratorischer Gaswechsel 627.
Respiratorischer Quotient 625.
Ringform der Malariaparasiten 741.
Röntgenstrahlen, Wirkung a. d. Knochen 99.
— — d. Blut 198. 444.
— — bei Leukämie 443.
— Technik 446.
Rückenmark 85.
Rückfallsfieber, chronisches 466.

Salze, Wirkung auf den Darm 589.
Salzsäuresekretion des Magens, Wirksamkeit 315. 351.
Saponinsubstanzen 532.
Sarcoma cutis 197.
— ossium 510.
Sauerstoffaufnahme 624. 626.
— -Austausch 624.
— Bedürfnis 83.
Scharlach **687.**
— Leukocytose 689.
Schilddrüse 82.
Schizogonie der Malariaparasiten 737.
Schistocyten s. deformierte Erythrocyten.
Schlangengift 532.
Schmerzempfindung, Einfluß auf das Blut 91.
Schnittmethode für Blutstropfen 27.
Schröpfblut 11.
Schrothsche Kur 587.
Schulanämie 261.
Schwangerschaft und pern. Anämie 329.
— Leukocytose 188.
Schwarzwasserfieber 761.
Schwefelwasserstoffvergiftung 534.
Schweißsekretion, Einfl. auf d. Blut 82.
— — bei Phthisikern 712.
Sedimentierung d. Bl. 49.
Serum s. Blutserum.
Sekretion der Kapillarepithelien 78.
— innere 82.
Sepsis **695.**
— Bakterien 696.
— Blutmischung 698.
— Leukocyten 701.
Septikopyämie 695.
— Hämoglobinurie dabei 700.
— kryptogenetische 695.
Siderosis d. Leber 124.
— — bei pernic. Anämie 302.
Skorbut **564.**
Skorpiongift 532.
Skrophulose 455.
Solanin 532.
Solanumvergiftung 532.
Spektra d. Blutes, Tafel 539.
Spektrophotometrische Hb-Bestimmung 43.
Spektroskopische Untersuchungen 55.
Splenomegalie **493.**
— und Lebercirrhose 494.
Spez. Gewicht des Blutes, Bestimmung 36.
— — des Serum, Bestimmung 46.
Spodogener Milztumor 528.
Sporogonie der Malariaparasiten 737. 743.
Sporozoiten der Malariaparasiten 745.
Stammbaum der Markzellen 159. 160. 161.
Stammzellen des Markes 426.
Stauungen d. Bl. 621.
Steehapfelform d. r. Blutk. 114.
Stickoxyd 534.
Stickstoffbestimmung im Bl. 38.
— im Serum 46.
Stomatitis u. pernic. Anämie 319.
Sympathikus, s. Vasomotoren
Syphilis **716.**
— hereditäre 717.
— Leukocyten 197. 719.
— und Leukämie 397.
— und pernic. Anämie 324.
— und Pseudoleukämie 480.
— und Quelksilberkur 718.
— Serum 720.

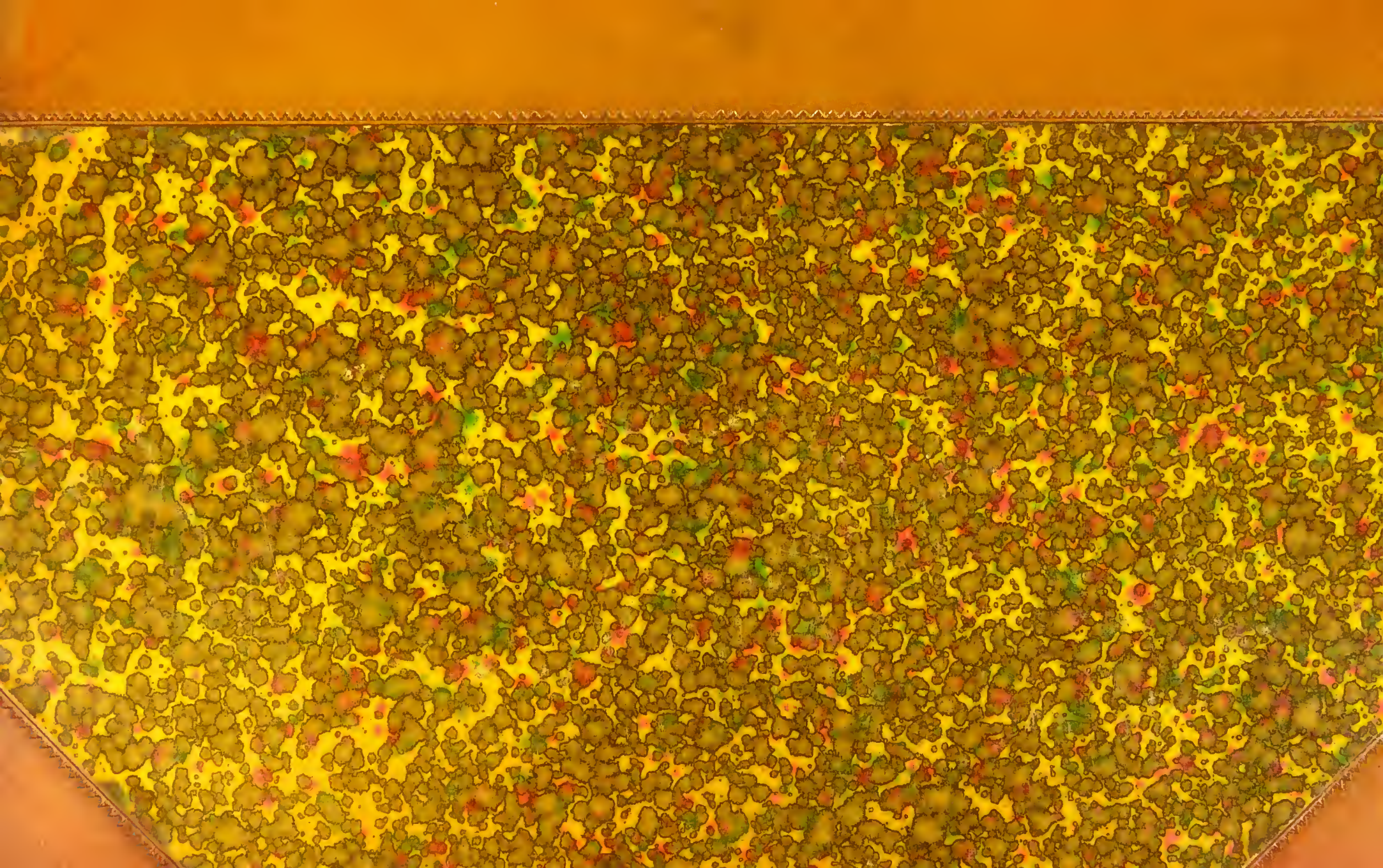
Tachypnoe, Einfluß auf das Blut 642.
Taenia solium 776.
— echinocoecus 776.
Tageszeiten, Einfluß auf das Blut 73.
Terpentininjektion 195.
Tertianfieber 739.
— malignes 741.
Thermische Einflüsse auf das Blut 85. 252.
Thromboeyten 205.
Thymus u. Leukocytenbildung 142.
Tierexperimente für Blutuntersuchungen 11. 28.
Tierische Parasiten **767.**
Toluylendiamin 533.
Toxhämie 697.

Transfusion von Blut 342. 449.
— von heterogenem Blut 530.
— von Kochsalz 224.
— Technik derselben 9.
Traumatische Entstehung der Leukämie 398.
Triacidfärbung 26.
Trichocephalus dispar 776.
Trichinose 774.
Trimethylamin, Blutgift 533.
Trinken, Einfluß auf das Blut 81.
Trockenpräparate, Herstellung 14—16.
Trockenrückstände d. Blutes 38.
— des Serum 46.
Tropenanämie 252. 253.
Tropenfieber 741.
Tropenklima 253.
Tropicaparasit 741.
Tuberkulose **706.**
— Blutmischung 706.
— Bakteriologie 713.
— hektisches Fieber 710.
— des Kehlkopfes 711.
— Komplikationen 711.
— Leukocyten 707.
— und Leukämie 436.
— miliare 708.
— Oligämie 712.
— und Pseudoleukämie 478.
Tuberkulöse Extrakte 712.
Tuberkulin 196. 712.
Typhoid, biliöses 727.
Typhus abdominalis **674.**
— Bakteriologie 674.
— Blutmischung 676.
— Gefrierpunkt 682.
Leukocyten 678.
— Widalsche Reaktion 676.
Typhus icterodes 727.
— recurrens **725.**
— Bakteriologie 726.
— Übertragung auf Menschen 728.

Übergangsformen der Leukocyten **138.** 146. 150.
Überproduktion von Erythrocyten 514.
Ulcus ventriculi s. Magen.
Ultraviolettes Licht, Photogramm 102.
Unreife Zellen 152. 425.
Urämie 664.
Urticaria 723.

Vasomotorische Nerven 86.
— bei Bakterienwirkung 671.
— Einflüsse auf das Blut **85—93.** 223. 656.
— bei paroxysm. Hämoglobinurie 544.
Vegetabilien bei Skorbut 565.
Venenpunktion 9. 10.
Venöses Blut 89. 625.
Verbrennung 531.
Verdauungsleukocytose 167.
Viskosität des Blutes 53. 617.
Vitale Blutfärbung 18. 123.
Vogelmalaria 744.
Volumen der roten Blutkörperchen 47—51.
Voluminimeter 49.

Wärme, Wirkung auf das Blut **86.** 252.
Wachstumsanämie 260.
Widalsche Reaktion 676.
Widerstandsfähigkeit der r. Bl. 57. 61. 127. 128. 235.
Wiegeschälchen zum Blutauffangen 11.
Williamsonsche Blutfärbung 554.
Winckelsche Krankheit 533.
Witterung, Einfluß auf das Blut 254.

Zählapparat für Blutzellen **31—36.**
— für Leukocyten 35.
Zentrifugiermethoden 48.
Ziegelarbeiter, Anämie 770.
Zirkulationsapparat, Krankheiten **609.**
Zucker im Blute 551.
Zymoplastische Substanz 568.

Druck von Oscar Brandstetter in Leipzig.